Ueber Beziehungen der Quellungsbeeinflussung und der Diffusionsgeschwindigkeit in Gallerten von carbocyklischen Säuren und ihren Estern zu ihrer chemischen Konstitution und ihrer antimikrobischen Wirkung.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
genehmigt von der Philosophischen Fakultät
der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin.

Von

Curt Wilhelm

approb. Nahrungsmittelchemiker
aus Frankfurt/Oder.

Tag der mündlichen Prüfung: 23. Juni 1932.
Tag der Promotion: 7. Oktober 1932.

Spezialdruckerei für Dissertationen Dr. Hermann Eschenhagen KG., Ohlau i. Schl.

18

Referenten:
Prof. Dr. Dr. Th. Sabalitschka
Geheimrat Prof. Dr. med. h. c. Hermann Thoms †.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

MEINEN LIEBEN ELTERN
MEINER LIEBEN FRAU
in Dankbarkeit gewidmet!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41533918_0187

Die vielfachen Bestrebungen der letzten Jahre Konservierungs- und Desinfektionsmittel auf den verschiedensten chemischen Gebieten und mit den unterschiedlichsten Methoden weitgehendst zu prüfen, lassen erkennen, welche Wichtigkeit diesen Stoffen in Wissenschaft und Technik heute zugemessen wird. Haben sie doch soviel verschiedene An- und Verwendungsarten, daß es unbedingt wichtig zu wissen ist, wie einzelne dieser Stoffe sich unter jedmöglichen chemischen und physikalischen Bedingungen verhalten. Von jedem einzelnen Stoff muß bekannt sein, wie er sich der bestmöglichen Erfüllung einer Aufgabe gegenüber verhält, um für jeden Spezialzweck den geeignetsten zu finden.

Nachdem es nun Th. Sabalitschka gelungen war, in systematischer Fortentwickelung in Estern der p-Oxybenzosäure Körper zu finden, die für Konservierungs- und Desinfektionszwecke geeignet erschienen, ergaben sich für die Körper eine Menge neuer Probleme, die von Sabalitschka und seinen Mitarbeitern ausgearbeitet wurden.

Unter anderem ist auch dem Einfluß der physikalischen Eigenschaften antimikrobischer Körper auf ihre Wirkung nachgegangen worden. Von solchen Eigenschaften wurden bereits studiert die Oberflächenaktivität, die Verteilung Lipoid-Wasser, die Adsorptionsfähigkeit und die Diffusionsgeschwindigkeit durch Membranen. Es erschien angezeigt, auch das Verhalten der antimikrobischen Stoffe gegenüber Gallerten zu prüfen, d. h. die Veränderung des Quellungsvermögens der Gallerten und die Diffusionsgeschwindigkeit der Stoffe in Gallerten. Können doch aus den dabei gemachten Beobachtungen Rückschlüsse auf das Verhalten der antimikrobischen Stoffe im Mikrobenleib gezogen werden. Mit der Permeabilität chemischer Stoffe durch Gallerten befaßte sich unlängst auch J. Traube[1]) und seine Mitarbeiter und zwar ebenfalls zwecks Aufklärung der Beziehung zwischen dieser Permeabilität und ihrer biologischen Wirkung. Ich ging speziell der Beziehung der Permeabilität der antimikrobischen Stoffe zu ihrer chemischen Konstitution und ihrer antimikrobischen Wirkung nach.

Diese auf Veranlassung von Herrn Prof. Dr. Dr. Th. Sabalitschka ausgeführten Untersuchungen setzten eine ziemlich eingehende Vorprüfung der zu verwendenden Gelatinesorten voraus; durch letztere sollte aus den vielen auf dem Markt befindlichen Gelatinesorten die geeignete, d. h. die am meisten dem Durchschnitt entsprechende herausgefunden werden.

Die Versuche zerfallen in folgende Abschnitte:

I. Untersuchung der Gelatinesorten.

II a. Einfluß der Stoffe auf die Quellung von Gelatinepulver.

II b. Einfluß der Stoffe auf die Quellung von eingetrockneten Gelatinegallerten mit und ohne Lezithinzusatz.

III. Diffusion der Stoffe in Gele mit und ohne Lezithinzusatz.

IV. Beziehung der in I—III festgestellten Eigenschaften der Stoffe zu ihrer chemischen Konstitution und ihrer antimikrobischen Wirkung.

I.

Die zur Untersuchung stehenden Gelatinesorten waren zwar schon Handelssorten besserer Qualität, nur mußten die irgendwie etwas mehr von der Norm abweichenden Sorten ausgeschieden werden, etwa wegen zu hohen Salzgehaltes. Nach Ueberprüfung und Vergleich aller Ergebnisse untereinander entschied ich mich für die Gelatine Schweinfurt, die außerdem noch in Pulverform vorlag. Untersucht wurde nach den Methoden von Lunge-Berl, Hager und Valenta.

II a.

Die Gele sind als Modelle des Bakterienleibes gedacht und sollen als Demonstrationsobjekt für den Einfluß der Desinfektionsmittel dienen. Um nun diese hier gefundenen Ergebnisse auf das Bakterium übertragen zu können, mußte dessen Bau bekannt sein. Hier geben die Untersuchungen Schuhmachers[2]) weitgehende Aufschlüsse.

Seine Untersuchungen wiesen auf die bemerkenswerte Tatsache hin, daß wasserunlösliche Stoffe weit stärkere Wirkungen auf die Hefenzelle auszuüben vermögen, sofern sie nur lipoidlöslich sind. Damit konnte er das Vorhandensein von lipoiden Körpern in der Hefenzelle erweisen. Ferner

konnte er im Anschluß hieran auch einen Einfluß der p^h-Konzentration feststellen.

Eine äußerst wichtige Feststellung bringt sodann seine weitere Arbeit[3]) über den Sitz des Lipoproteides. Für die Desinfektionstechnik muß es ja von ausschlaggebender Bedeutung sein, ob dieser Lipoidträger im Kern oder in der Zellmembran sitzt. Er kommt hier auf Grund verschiedener Färbungen zur Ansicht, den Sitz des Lipoproteides in das „Ektoplasma" zu legen, also der der Membran anliegenden Plasmamasse, während sein Gegner Gutstein Ektoplasma gleich Membran setzt und diese als lipoidhaltig ansieht. Schumacher beweist sodann[6]), daß die Membran lipoidfrei ist, während die Kittsubstanz Lipoide enthält.

Sehr weitgehende Untersuchungen über die Mitwirkung der Lipoide beim Stoffaustausch der pflanzlichen Zellen hat Boas in zahlreichen Arbeiten niedergelegt, wobei er größtenteils mit der lipoidangreifenden Saponinsubstanz arbeitet. Er kommt unter anderem zu der Feststellung[4]), daß die stark oberflächenaktiven Lipoide als Regulatoren der Permeabilität zu betrachten sind. Seine Arbeiten sind gestützt durch die Modellversuche Collanders[5]). Trotz allem muß man aber bis jetzt den Sitz der Lipoide als fraglich ansehen, da noch nicht geklärt werden konnte, ob nun die Membran oder der Zellkern Sitz dieser permeabilitätfördernden Lipoide ist.

Das Wichtigste für die Klärung vorliegender Frage ist das Permeabilitätsproblem, über das zahlreiche Untersuchungen erschienen sind. Hier waren maßgebend die Arbeiten J. Traubes. Bei diesen Untersuchungen handelt es sich erstens um die Permeabilität im Gel. Hier ist die Frage aufgetaucht, ob in einer gelartigen Membran Poren vorhanden sind, durch die die Lösungsmittel eindringen, um dann schwammartig von dem Gel aufgesogen zu werden oder ob die Lösungen in Wechselwirkung mit der Gelatinemicelle treten[7]). Es sind bei meinen Untersuchungen die Wirkungen der Oberflächenaktivität wie der Lipoid-Wasserverteilung zu berücksichtigen[8-9]). Erstere dürfte für wasserlösliche Stoffe in Frage kommen, die sich an der Membran ansammeln, dagegen bevorzugen fettlösliche Stoffe den Lipoidweg[10]).

Der Einfluß der antimikrobischen Stoffe auf das Quellungsvermögen von Gelatinepulvern wurde in Anlehnung an H. M. Fischer[11]) ermittelt. Lufttrockene pulverförmige

Gelatine wurde bis zu 24 Stunden der Einwirkung der Lösung ausgesetzt und in diesem Zeitraum Messungen vorgenommen. Es lag somit noch kein Gel vor. Inwieweit hier neben der Wasseraufnahme ein Eintritt der gelösten Untersuchungssubstanz vorlag, war nicht zu prüfen. Die hier erzielten Ergebnisse sind nicht als allgemein zu deuten, kommt doch der Bodenkörperbeziehung bei der Quellung ein wesentlicher Einfluß zu. Nicht gleichgültig ist, ob 1 g oder 2 g Gelatine bei gleicher Wassermenge zur Quellung gebracht werden. Nach Angaben verschiedener Autoren ist bei Anwendung von 2 g Gelatine die Quellung geringer, wie bei 1 g. Wo. Ostwald und P. P. Kestenbaum[12]) sehen in dem Vorhandensein von Calciumsulfat in der Gelatine einen quellungshemmenden Faktor, dessen Hemmung umso größer ist, je weniger Wasser der Gelatine zur Verfügung steht. Nun mußten die Verfasser aber bei elektrolytfreier Gelatine dieselben Erscheinungen, wenn auch in schwächerem Maße feststellen. Wo. Ostwald[12]) erklärt dies damit, daß die Abbauprodukte der Gelatine ebenfalls von Einfluß sind. Hier ist auf die Untersuchung von A. Küntzel[13]) zu verweisen, der diese Erscheinung als Peptisierungsquellung identifiziert hat. Je größere Peptisierungsmöglichkeiten feststellbar sind, als umso größer stellt sich die molare Löslichkeit der geprüften Substanzen heraus.

An Hand der Ergebnisse der direkten Quellzunahme läßt sich nun folgendes feststellen. Bei den drei reinen Säuren Benzoesäure, Salicylsäure und p-Oxybenzoesäure liegen alle Quellungsergebnisse unter den mit reinem Wasser erreichten Werten. Jedoch sind die Ergebnisse sehr ungenau und die Pulverquellung keinesfalls mit der Quellung getrockneter Gallerten in Vergleich zu ziehen. Der Umstand der geringeren Quellbarkeit ist zweifellos mit Erscheinungen der Koagulation der Säure auf das Eiweiß der Gelatine zu erklären, da elektrolytische Spaltwirkungen bei der Schwäche der Säuren nicht wahrscheinlich sind. Dagegen ist bei den Estern bis auf einen Fall überall ein höherer Quellwert der gepulverten Gelatine wie bei reinem Wasser erreicht. Da es sich bei allen untersuchten Körpern um nur wenig dissoziierte handelt, ist eine Peptisierungsquellung — die ja von der Elektrolytquellung abhängig ist — ausgeschlossen.

Da sonst die Ergebnisse der Pulverquellung hinsichtlich

der ermittelten Ergebnisse sich mit denen der getrockneten Gelatinegallerten decken, ist über den Einfluß der Säurekonzentration bei den Einzelergebnissen unter II b berichtet.

II b.

Da den nach der Volumenmethode ermittelten Ergebnissen nur relative Wertung zugemessen werden kann, weil die Versuche unter gleichen Bedingungen wohl kaum reproduzierbar sind, weil allzuviel Versuchsfaktoren mitsprechen, mußte nun nach einer Methode gesucht werden, die dieselben Versuche gravimetrisch und stets reproduzierbar ausführen ließ. Stets reproduzierbar allerdings nur immer insoweit, als im Sud gleiche Gelatinesorten verwendet werden. Es war also erstens die Quellung gravimetrisch zu erfassen und gleichzeitig sollte die Menge des aufgenommenen Körpers ermittelt werden. Bei diesen Versuchen mußte sowohl der Wasserweg wie der Lipoidweg geprüft werden. Hierbei wurde erneut die schon von Sabalitschka beobachtete Leimlöslichkeit in großem Umfang bemerkt und in ihr ein äußerst günstiger Faktor für die antimikrobische Wirkung der Untersuchungskörper erkannt.

Zur genauen Ermittlung der Quellung bediente ich mich der Methode von F. Hofmeister[14]), wobei auf möglichst gleiche Quellkörper und möglichst allseitige Berührung mit dem Lösungsmittel Wert gelegt wurde. Es wurden also hochkonzentrierte Gallerten hergestellt, aus diesen, die in etwa 1 cm Höhe auf Nivellierplatten vergossen und erstarrt waren, gleichmäßig runde Scheibchen gestanzt und diese getrocknet. Sodann wurde das Lösungsmitetl in Trichter gegossen, welche wegen der schrägen Wandung möglichst allseitige Berührung zwischen Lösung und Tablette erlaubten und alles der Quellung überlassen. Nach Ablauf der für den einzelnen Trichterinhalt vorgesehenen Versuchszeit wurde die leicht abgetrocknete Tablette in einem Wägeglas zur Wägung gebracht und ein aliquoter Teil der abgelassenen Lösung titriert und der noch in der Lösung vorhandene antimikrobische Stoff ermittelt. Die Ermittelung der in die Tablette aufgenommenen Substanzmengen mittels der von Sabalitschka geübten Ausätherung war bei den hochkonzentrierten Tabletten wegen ihrer Zähigkeit nicht möglich, umso mehr als bei kurzen Meßzeiten der Kern noch völlig hart und verhornt war. Die Ermittlung

mittels der von R. Boldt [15]) erprobten Titration lieferte gute Resultate. Der von R. Boldt angegebene Indikator Alizaringelb wurde von mir durch das von Kolthoff [16]) angegebene Nilblau-Alizaringelbgemisch ersetzt, das sich zur Titration von p-Oxybenzoesäure und deren Ester in hohem Grade eignete (p^h 10,0—12,0).

Die ermittelten Quellwerte wurden auf 100 g lufttrockene Gelatine bezogen und in Diagrammen festgelegt. Hier zeigte sich, daß wohl die Quellwerte mit Ausnahme der Höchstkonzentration der Säuren unter den Quellwerten reinen Wassers liegen, also eine geringere Auflockerung stattgefunden hat. Bei den einzelnen zur Untersuchung gelangten Säuren ist aus dem Untersuchungsbefund folgendes zu ersehen. Die Auflockerung, d. h. das Quellvermögen ist bei allen drei Säuren gleich zu bewerten. Hinsichtlich der Konzentration ist zu sagen, daß nur die praktisch möglichen Höchstkonzentrationen der Benzoesäure und der Salicylsäure eine stärkere Quellung als reines Wasser zeigen; die praktisch mögliche Höchstkonzentration der p-Oxybenzoesäure lag bezüglich Quellungswertes unter dem reinen Wassers. Die Ester zeigen steigend mit Bindung an höhere Alkohole ein höheres Quellungsvermögen. Je höher der Alkoholrest, umso höher das Quellungsvermögen. Da sich hier mit der Bindung an den Alkylrest höherer Alkohole die Löslichkeit vermindert, finden wir bei der geringsten Konzentration die relativ stärkste Aufnahme, welcher Umstand die geringste Konzentration des Benzylesters als bestkonservierende hervorhebt. Eine Klärung dieser Versuchsergebnisse gibt Sabalitschka [17]) in seiner Gegenüberstellung von Pseudosäure und echter Carbonsäure, wobei die Konstitution der Pseudosäure mit der Konstitution der Ester identisch ist. In dem Vorhandensein dieser regulären OH-Gruppe ist auch wohl der stärkere Angriffsfaktor auf die Gelatinemicelle zu sehen.

Eine einzige Ausnahme in den Quellwerten ist festzustellen, wenn Isopropylester zur Verwendung gelangt. Obwohl in sonstigen Versuchen und besonders auch bei den Arbeiten mit Gelen sich Isopropylester dem Aethyl- und Propylester überlegen erwies, ist hier eine geringere Quellfähigkeit zu konstatieren, die erst in der kleinsten Konzentration an die Werte der übrigen Ester heranreicht. Welche Einflüsse hier maßgebend waren, konnte nicht geklärt werden. Den Grund in

der iso-Bindung zu sehen, ist auf Grund der Ergebnisse der folgenden Versuche nicht angebracht.

Die Tabellen zeigen für die Quellwerte mit Ausnahme der Benzoe- und der Salicylsäure Kurvendiagramme, die unter der Kurve der Wasserwerte liegen. Dagegen geht aus den Tabellen allgemein ein sehr starke Quellung der p-Oxybenzoesäure und ihrer Ester hervor. Besonders auffällig erscheint dies bei der p-Oxybenzoesäure, bei der eine hohe Aufnahme zu verzeichnen ist. Die freie Säure bevorzugt also besonders stark den Wasserweg. Als recht gut aufgenommen erscheinen ferner der Methyl-, Isopropyl- und Benzylester. Die Adsorptionsfähigkeit dieser Ester liegt weit höher als bei der an und für sich schon recht gut aufgenommenen Benzoesäure und o-Oxybenzoesäure.

Wenn ich nun bei der praktisch möglichen Höchstkonzentration die beim Zeitmeßpunkt 720' ermittelten Aufnahmen zusammenfasse, und die im Vergleich zu reinem Wasser mehr oder weniger aufgenommene Menge in Beziehung zur Molkonzentration setze (Quellungsunterschied : 1/1000 Molkonzentration) erhalte ich den Quellwert. Dieser wird für Benzoesäure gleich + 1 gesetzt. Bei einer Herabsetzung wird das Zeichen — vorangesetzt. Die bei den anderen Stoffen auf gleiche Weise errechneten Quellungswerte werden dazu in Relation gebracht. Die so gefundene Quotienten

$$\frac{\text{Quellungswert von 1/1000 Mol Substanz}}{\text{Quellungswert von 1/1000 Mol Benzoesäure}}$$

geben die relativen Quellungswerte der Substanzen an.

Es ergibt sich folgende Tabelle:

Substanz	Quellungswert nach 720 Min.	Differenz	Quellungsw. von 1/1000 M.	relat. Quellw.
Wasser	228	—	—	—
Benzoesäure	240	+ 12	+ 0,73	+ 1
Salicylsäure	282	+ 54	+ 3,72	+ 5,09
p-Oxybenzoesäure	214	— 14	— 0,39	— 0,53
Methylester	212	— 16	— 1,08	— 1,48
Aethylester	208	— 20	— 2,98	— 4,08
Propylester	160	— 68	— 25,20	— 34,50
Isopropylester	198	— 30	— 5,55	— 7,59
Benzylester	214	— 14	— 34,20	— 47,83

Da nun auffällig hohe Aufnahmewerte der lezithinfreien Tabletten zu verzeichnen waren, so konnte ein normales Eindringen auf dem Wasserweg für die schwerlöslichen Ester als schwer wahrscheinlich angenommen werden. Aus Beobachtungen Sabalitschkas ging bereits hervor, daß eine Leimlöslichkeit der Ester anzunehmen ist. Die Ergebnisse der Tabellen A 1—24 bestätigen diese Annahme.

Die beigegebenen Kurven Tafel 1—8 aus einem Teilgebiet der Quellung bieten im einzelnen folgendes:

Benzoesäure.

Die Höchstkonzentration von 0,2% liegt etwas über dem Quellwert von reinem Wasser. Die beiden anderen erheblich darunter und eng zusammen. Die Quellung dürfte bei ihnen fast gleich zu setzen sein. Aus den zugehörigen Tabellen A 1—3 geht hervor, daß mit fallender Konzentration eine steigende Aufnahme von Benzoesäure stattfand. Gegen Ende der Versuchszeit war allgemein ein Absinken der Aufnahmefähigkeit zu konstatieren. Die Gelatinemicelle nahm dann relativ mehr Wasser auf, wie Substanz. Eine Erklärung hierfür findet man wohl, wenn man annimmt, daß mit fortschreitender Versuchszeit sich, da die Lösungen sich in Ruhe befinden, um die Tablette herum eine bedeutende Konzentrationsminderung stattfindet und die weiter entfernt befindlichen Moleküle ungleichmäßig an die Tablette heranwandern. Es findet also allmählich eine Entmischung der Lösung um die Tabletten herum statt. Diese Erscheinung ist wohl auch bei der Wirkung der Stoffe auf Mikroorganismen zu berücksichtigen.

Salicylsäure.

Die Verhältnisse liegen hier ähnlich wie bei der Benzoesäure, nur ist die Allgemeinaufnahme größer und liegt auch die mittlere Konzentration bis zur Meßzeit 720' über dem Wasserwert.

p-Oxybenzoesäure.

Alle Kurven liegen unter dem Wasserquellwert. Die Höchstkonzentration ist dem Wasserquellwert stark angenähert. Die übrigen liegen um etwa 40% tiefer und eng beisammen.

Methylester.

Alle drei Kurven liegen eng zusammen und sind dem Quellungswert des Wassers angenähert.

Aethylester.

Die Kurven liegen etwa 20% unter dem Quellungswert des reinen Wassers und sinken mit fallender Konzentration ziemlich gleichmäßig um 10% ab.

Propylester.

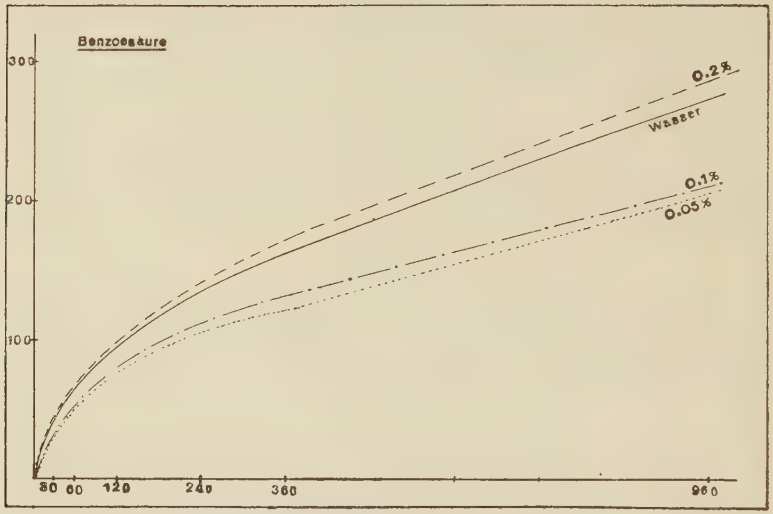
Die Kurven liegen von allen untersuchten Stoffen am weitesten unter dem Quellungswert des Wassers, ziemlich eng beisammen und sind die Ergebnisse hier bis zum Ende der Versuchszeit nicht mehr abzulesen.

Isopropylester.

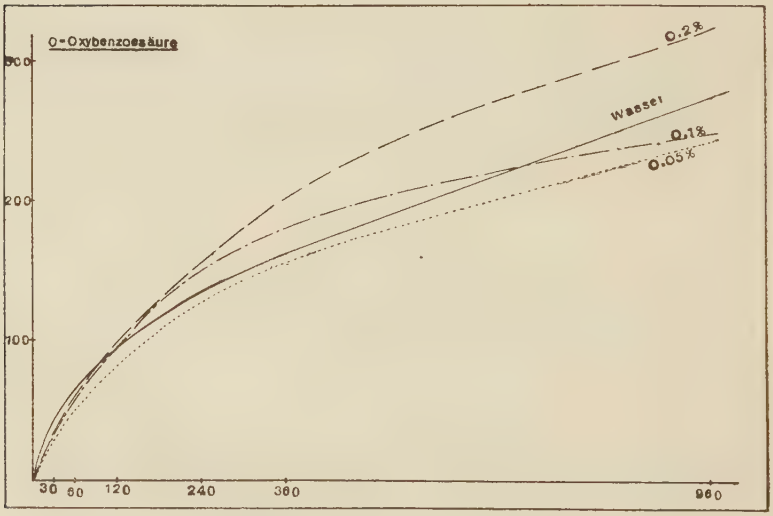
Kurven sind dem Quellungswert des Wassers stark benachbart und liegen alle Konzentrationen eng beisammen. Trotzdem ist im Vergleich zum Propylester der Quellungswert wegen der stärkeren Konzentration geringer.

Benzylester.

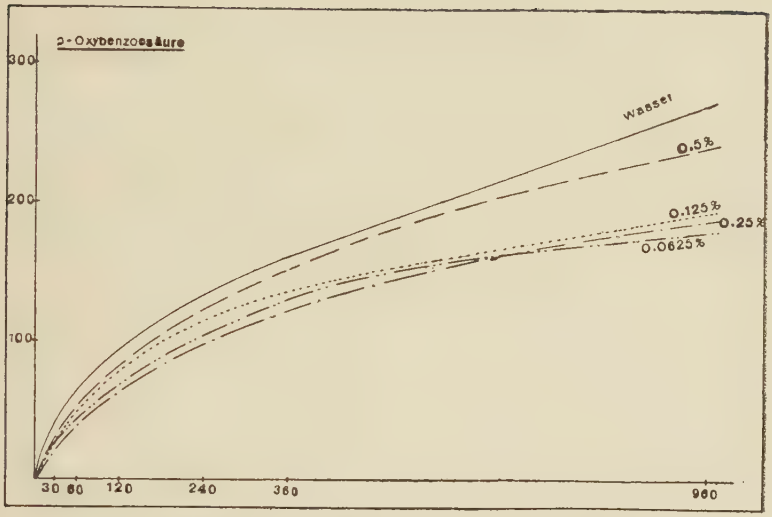
Die stärkere Konzentration liegt um etwa 8% unter dem Quellungswert des reinen Wassers und läuft diesem ziemlich parallell. Die schwächere Konzentration 0,005% liegt um 50% unter den Werten der Konzentration 0,01%.



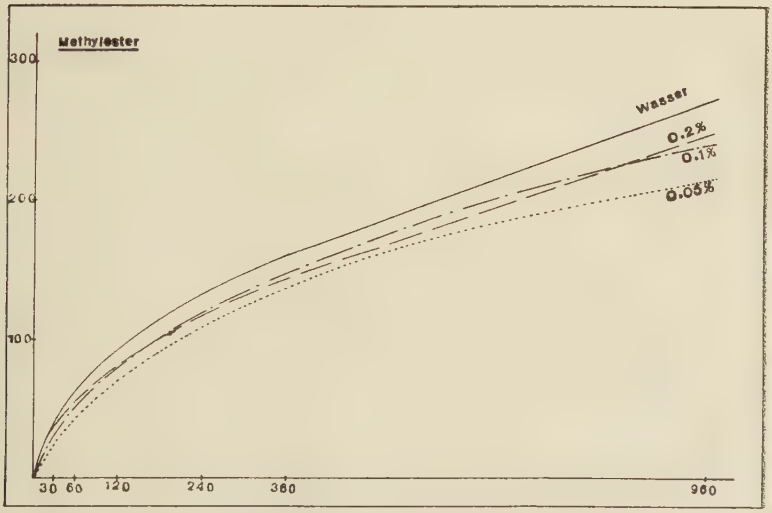
Tafel 1: Benzoesäure



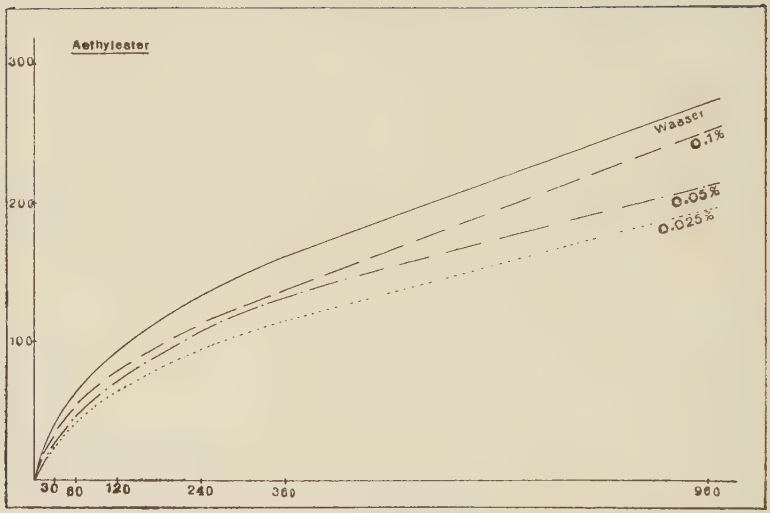
Tafel 2: Salicylsäure



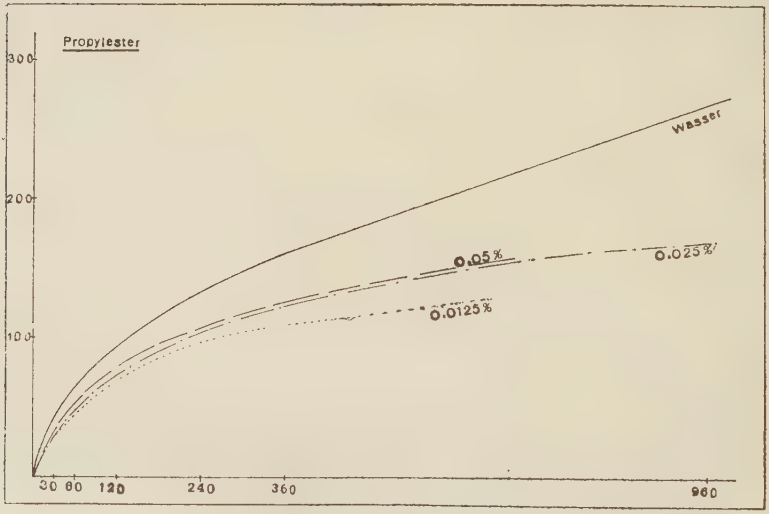
Tafel 3: p-Oxybenzoesäure



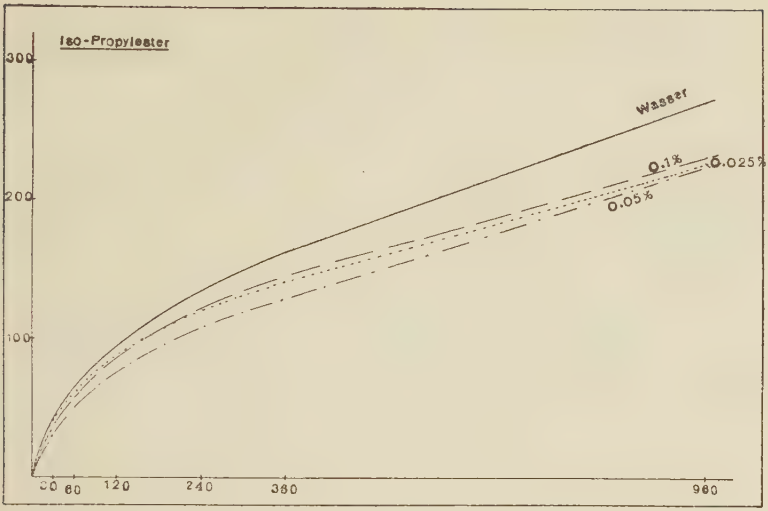
Tafel 4: Methylester



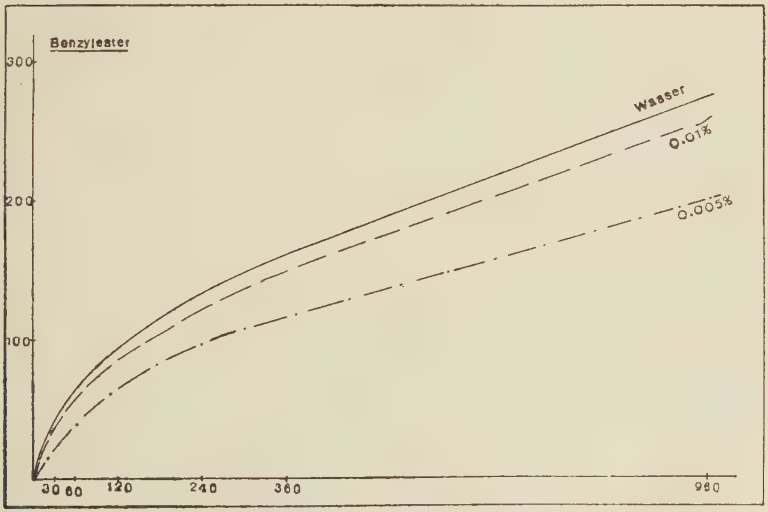
Tafel 5: Aethylester



Tafel 6: Propylester



Tafel 7: Isopropylester



Tafel 8: Benzylester

Ein ganz unterschiedliches Bild der Einwirkung zeigt nun der Versuch mit Lezithintabletten. Hier waren zwei Wege zur Versuchsanordnung gegeben. Entsprechend den zwei Theorien konnte einmal der Fettkörper (Lezithin, Kakaobutter, Oel) innig mit dem Gel emulgiert werden und entspricht damit der Micellentheorie, zum anderen kann eine Umhüllung mit dem Fettkörper angewandt werden (Siebtheorie). Aus folgendem Grunde entschied ich mich für die erste Methode. Es stellte sich nämlich heraus, daß wenn wir die reinen Gelatinetabletten äußerlich mit Kakaobutter überzogen, erstens die Fettschicht vollständig als Wasserschutz für die darunter befindliche Tablette diente und diese vollkommen unangequollen blieb und zum anderen nur eine äußerst geringe Stoffaufnahme stattfand. Dies mußte verwundern, da alle untersuchten Körper doch sehr stark fettlöslich sind. Allein die Fettschicht wirkt ziemlich stark abstoßend auf das Wasser, so daß wohl der Stoffaustausch hauptsächlich nur an den unebenen Stellen der Oberfläche des Fettes stattfinden dürfte. Es ist auch anzunehmen, daß häufig eine ganz geringe Luftschicht als Pufferschicht sich auf dem Fett befindet durch die naturgemäß die Stoffmoleküle nicht hindurchpermeiren können. Für die Erreichung einer genügenden Desinfektionswirkung muß bei dem Uebertritt des Stoffes aus Wasser in Oel noch die Lipoidtheorie eine Rolle spielen. Dabei ist aber zu berücksichtigen, daß der in die Lipoidmembran eingedrungene Stoff dort gemäß seiner Oellöslichkeit zurückgehalten wird und somit das Innere der Mikroben gerade gegen sein Eindringen geschützt würde. Auf diese Weise kann also kaum eine abtötende Wirkung erzielt werden. Da fast alle Desinfizientien gut lipoidlöslich sind, muß angenommen werden, daß die Lipoidtheorie Overtons[18]) nicht den wahren Verhältnissen gerecht werden kann. Wenn man nun die Voraussetzungen für eine vollständige Emulgierung von Gallerten mit Oel oder Lezithin betrachtet, kommt man zu folgender Erwägung.

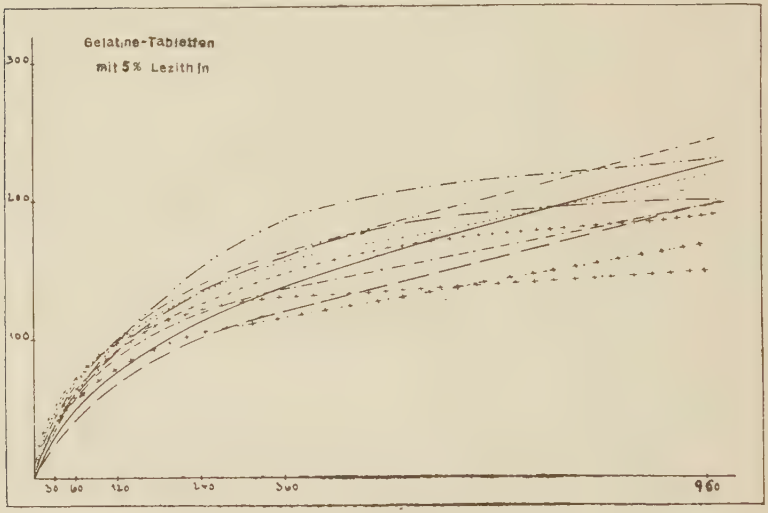
Jedes Lezithinmolekül ist bei richtiger Emulgierung von Gelatinemicellen umgeben (Gitterstruktur). Gelangt nun der desinfizierende Stoff an die Grenzfläche der Geltablette, so dürfte an den Lezithinmolekülen vorerst ebenfalls Abstoßung stattfinden, also die daneben befindlichen Gelatinemicellen, was ja bei den unterschiedlichen Größenverhältnissen zwischen Gelatinemolekül und dem weit kleineren Lezithinmole-

kül leicht möglich ist, vorerst den doch auf dem Wasserweg heranwandernden Stoffmolekülen das Permeiren in sich hinein auf dem Wasserweg gestatten. Und nun geht ein zweiter physikalischer Vorgang nebenher, der den Stoffaustausch zwischen Gel- und Lezithinmolekül fördert. Da infolge der mosaikartigen Anordnung von Gelatine- und Lezithinmolekül nunmehr auch das Wasser auf die Gelatinegallerte zu wirken vermag, kann einmal die Osmose auf dem Wasserweg beginnen und zum anderen durch die Quellung eine Auflockerung und Wasseraufnahme eintreten, was wohl ebenfalls dem Stoffaustausch zwischen Lösung und Gallerte zu gute kommt. Die Erklärung, warum gegen Mitte der Versuchszeiten eine deutliche Abnahme erkennbar wird, dürfte darin zu sehen sein, daß die Konzentration der Lösung um die Tablette herum infolge Uebertrittes des Stoffes in die Tablette abnimmt, während Wasser der Tablette auch weiterhin mindestens in gleicher Menge zur Verfügung steht.

Bei den Versuchen der Quellung von Tabletten mit und ohne Lezithin darf allerdings ein Umstand nicht außer Acht gelassen werden. Die künstlich hergestellten Tabletten sind nicht ohne weiteres als Bakterienmodelle anzusehen. Denn infolge der von außen eintretenden Quellung wird das Innere der Tablette schichtweise erweicht und weist bis fast gegen Ende der Versuche einen harten Kern auf. Dieser „Kern" ist natürlich physikalisch ganz anders gestaltet, wie der Kern lebender Bakterien, der ja ebenfalls bereits ein Sol darstellt, wie die umgebenden Schichten. Zweifellos ist beim lebenden Bakterium aber eine biochemisch entstandene Gegenwehr vorhanden, die im Anfang der Einwirkung des Desinfiziens entgegenarbeitet, aber mit beginnender Schwächung der Lebensfunktion bald abnimmt. Unter Berücksichtigung dieser Umstände darf man zu dem Schluß kommen, daß die untersuchten Stoffe als Säuren durch Gelatineaufspaltung und als Ester durch Peptisierung wirken.

Analog der von reinen Gelatinetabletten aufgestellten Quellungswerttabelle kann man nun auch von den lezithinhaltigen Tabletten den Quellungswert der mittleren Konzentration tabellarisch zusammenfassen.

Substanz	Quellungswert nach 720 Min.	Differenz	Quellungsw. von 1/1000 Mol	relat. Quellw.
Wasser	192	—	—	—
Benzoesäure	165	— 27	— 3,29	— 1
Salicylsäure	190	— 2	— 0,27	— 0,09
p-Oxybenzoesäure	210	+ 18	+ 0,99	+ 0,30
Methylester	178	— 14	— 1,89	— 0,58
Aethylester	172	— 20	— 5,88	— 1,79
Propylester	142	— 50	— 35,7	— 10,9
Isopropylester	210	+ 18	+ 6,66	+ 2,02
Benzylester	148	— 44	— 1,10	— 0,33



Tafel 9: Wasser ———, Benzoesäure 0,1% — — —, Salicyls. 0,1% ···, p-Oxybenzoes. 0,125% —···—···—, p-Oxybenzoes. 0,250% —·—·—·—, Methylest. 0,1% +++, Aethylester 0,05 — — · — — ·, Propylest. 0,025% + · + · +, Isopropylest. 0,05% — — · · — — · ·, Benzylester 0,01% + · · + · · +.

Wenn man nun die gefundenen Ergebnisse der Versuchsreihen ohne und mit Lezithin untereinander vergleicht hinsichtlich der in gleichen Zeiträumen aufgenommenen Stoffmengen (s. Wirkungswerttabletten), so stellt man fest, daß mit Ausnahme der Salicylsäure allgemein in der Reihe ohne Lezithin höhere Aufnahmeprozente wie in der Lezithinreihe konstatierbar sind. Ich versuche dies damit zu erklären, daß diese Stoffe eine bedeutende Leimlöslichkeit neben ihrer Lipoidlöslichkeit besitzen. Diese Leimlöslichkeit muß vorliegen, denn teilweise betragen die Aufnahmeprozente der ersten Reihe das Doppelte der Lezithinreihe. Da nun die Lipoidlöslichkeit weit größer ist als wie die Wasserlöslichkeit, so ist nicht einzusehen, warum in der reinen Gelatinetablette mehr Stoff permeiren soll wie in der lezithinhaltigen, wenn nur wässerige Osmose vorliegt. Wie schon oben bemerkt, ist ja tatsächlich von Sabalitschka eine gewisse Leimlöslichkeit beobachtet worden. Weil in der reinen Gelatinetablette nun weit mehr leimhaltige Moleküle vorhanden sind, wie in der mosaikartigen Gelatine-Lezithintablette, so muß hierin in den Ergebnissen der reinen Gelatinetablettenuntersuchungen der Beweis für eine Leimlöslichkeit der p-Oxybenzoesäure und ihrer Ester als erbracht angesehen werden.

In Hinsicht auf die antimikrobische Wirkung ist die Tatsache von erheblicher Bedeutung, denn im Bakterienleib kommen zweifellos die Stoffe der Leimsubstanzen vor und bei einem Fehlen jeglicher Lipoproteide ist bei den p-Oxybenzoesäurederivaten immer infolge ihrer Leimlöslichkeit die Wirkung auf das Bakterium gegeben.

III.

Diese Versuche befassen sich mit der Diffusion der Stoffe in 5 und 10%ige Gelatinegallerte. Für die hier anzuwendende Technik kommen verschiedene Arbeiten Traubes und seiner Mitarbeiter in Frage [9] [20] [21] [22]). Diese prüften Oberflächenaktivität und Permeabilität der verschiedensten Körper gegenüber gelartigen Stoffen wie Gelatine, Agar-Agar, Hühnereiweiß usw. Ihre Technik war für mich anwendbar, weil sie gestattete, sowohl die Quellung, wie auch die Mengen aufgenommenen Konservierungsmittel festzustellen. Obwohl die Versuche ähnlich den an lufttrockenen Gelatinetabletten vorgenomme-

nen ausgeführt wurden, lagen die physikalischen Verhältnisse doch hier völlig anders.

Handelte es sich bei den Tabletten um harte, hornartige Körper, die erst durch Wasseraufnahme in Gallerte und zwar hochkonzentrierte verwandelt wurden, so lagen hier stark wasserhaltige Gele vor. Bei allen Versuchen mit reiner und mit lezithinhaltiger Gelatine in den Konzentrationen 5 und 10% ergaben sich Mengenaufnahmen, die prozentual auf lufttrokkene Gelatine bezogen erheblich größer waren, als die in die Tabletten permeierten Stoffmengen.

Ehe ich auf die Versuche im einzelnen eingehe, möchte ich feststellen, daß ich die von Sabalitschka und Böhm[23]) beobachteten ungünstigen Beeinflussungen von Benzoesäure und Salicylsäure auf die Gallerte auch hier konstatieren mußte. Die Versuche hiermit litten zweifellos unter Trübungs- und Ausflockungserscheinungen, auch war die beobachtete Rotfärbung, hervorgerufen durch geringen Eisengehalt der Gallerten zu beobachten. Letzterer Umstand würde in der Nahrungsmittelindustrie, wäre die Salicylsäure nicht schon wegen ihrer Gesundheitsschädlichkeit verboten, ihre Verwendung ausschließen, da aus den Dosenblechen gelöstes Eisen mit Salicylsäure tiefrote Färbungen gibt. Der Umstand, daß die freien Säuren und in diesem Falle auch die Ester Ausflockungen hervorriefen, macht leider eine weitere Versuchsreihe undurchführbar. Es war beabsichtigt, an Stelle des Lezithins noch andere Fettkörper zu verwenden und zwar plante ich, um eine besonders feine Fettemulsion zur Verfügung zu haben, Milchgallerte herzustellen, wobei Milch mit genau eingestelltem Fettgehalt von 3% verwendet werden sollte. Die hier gefundenen Resultate waren aber so unterschiedlich, daß sie nicht verwertbar waren.

Die Vorgänge bei der Durchführung der Diffusionsversuche scheinen nun anders zu liegen, wie bei den Tablettenversuchen. Es handelt sich hier um große Flächen der Gallerten, die mit dem Lösungsmittel in Berührung kommen. Da nun diese Gallerten selbst wasserführend sind, so war bei den reinen Gallerten eine innige Berührung von Lösung und Gallertenoberfläche ohne weiteres gegeben, aber auch die lezithinhaltigen Gallerten zeigten nur eine geringe Abstoßung der wässerigen Lösung. Die Oberfläche der Gallerte wirkte als permeable Membran und da ich eine gitterartige Anordnung

der Moleküle voraussetzen darf, so lag dem Eintritt von Stoff aus der Lösung in die Gallerte nichts im Wege. Die Vorgänge der reinen Osmose bewirken also schon ein Eindringen in die Gallerte. Nun kam als zweiter sehr wesentlicher Faktor die schon bei den Tabletten beobachtete Leimlöslichkeit hinzu.

Wenn diese Leimlöslichkeit der p-Oxybenzoesäure und ihrer Ester nicht vorhanden wäre, wäre die antimikrobische Wirkung zweifelsohne nicht mit der hohen Wertung zu begutachten, die ihr nach den Tabellen Sabalitschkas[24]) zukommt. So aber löst der in der Gelatinemicelle vorhandene Leim aus der wässerigen Lösung den desinfizierenden Stoff heraus, sättigt sich damit und gibt den Ueberschuß an die Nachbarmicellen ab. Die mosaikartige Anordnung gestattet hierbei ein schnelles Wandern.

Enthält nun die Gallerte ferner noch Lezithin, so müßte die Aufnahme ebenfalls erleichtert sein. Dies trifft aber nicht zu. Nehmen wir die Diffusion in 5%ige Gelatinegallerte der p-Oxybenzoesäure, und vergleichen wir sie mit der Diffusion in 5%ige Lezithingallerte, so ist bei den höheren Konzentrationen ein bedeutendes Aufnahmeplus bei reinen Gallerten zu bemerken. Mit fallender Konzentration nimmt dann ganz regulär die Aufnahmefähigkeit ab. Wie ist dies nun zu erklären?

Sicher darf man annehmen, daß der Grund zu dieser Erscheinung in der verschiedenen Zusammensetzung beider Gallerte zu suchen ist. Bei reiner Gelatinegallerte ist der Weg der Osmose ein „gerader", d. h. die Stoffmoleküle permeiren immer im selben Medium in die Gele hinein. Die Zusammensetzung der Lezithingallerte dagegen muß verzögernd auf die Osmose wirken. Der permeierende Stoffe trifft z. B. auf ein Gelatinemolekül, permeirt in dieses hinein und hindurch und trifft jetzt auf ein Lezithinmolekül. Infolge seiner Oellöslichkeit wird es zwar schnell aufgenommen, aber schwer weitergeleitet. Zweifellos muß beim Lezithinmolekül erst eine Art Uebersättigung eintreten, ehe Stoff abgegeben wird. Dieser Vorgang verzögert naturgemäß die Diffusionsgeschwindigkeit bedeutend, muß doch nun wieder der Wasserweg benutzt werden, um in das nächste Gelatinemolekül zu diffundieren und so fort.

In noch stärkerem Maße finden wir diese Erscheinung beim Methylester. Bei Ende der Versuche waren hier aufgenommen:

Lösung:	0,5%	0,1%	0,05%
v. reinen Gallerten:	52,5 mg	22,5 mg	15,0 mg
v. Lezithingallerte:	30,9 „	18,6 „	8,9 „

Genau so liegen die Verhältnisse bei sämtlichen übrigen untersuchten Estern. Daß auch Benzoesäure und Salicylsäure hiervon keine Ausnahme machen, darf nicht verwundern. Sie bevorzugen von vornherein den Wasserweg und können so leichter permeiren. Bei der Diffusion scheint der Säurecharakter ohne Einfluß zu sein, da im Gegensatz zu den harten Tabletten bei den Gallerten relativ weiche Gebilde vorliegen, die keiner Auflockerung mehr bedürfen.

IV.

Es sollen die Beziehungen zwischen den gefundenen Verhalten der Substanzen und der chemischen Konstitution und weiter der antimikrobischen Wirkung geprüft werden.

Um die Verhalten der Substanzen miteinander vergleichen zu können, benutze ich die von den Tabletten und Gelen in einer bestimmten Zeitdauer aufgenommenen Stoffmengen und vergleiche sie mit den jeweils unter den gleichen Bedingungen für Benzoesäure gefundenen Werten, wobei ich diese gleich 1 setze. Die relativen Uebergangs- und Diffusionswerte werden folgendermaßen berechnet:

Die jeweils in 100 ccm Lösung vorhandene Stoffmenge wird gleich 100% gesetzt und danach die in 100 g lufttrockener Gelatine vorhandene Stoffmenge ausgedrückt. Ich erhalte dann Uebergangs- und Diffusionswerte, die in den nachfolgenden Tabellen zusammengestellt sind.

Die Rechenansätze sind folgende:

a) Uebergangswerte I für Gelatinetabletten und
Uebergangswerte II für Lezithingelatinetabletten
Konzentration: 100 = Stoffaufnahme : x,

b) für die Relation zu Benzoesäure gleich 1 lautet der Ansatz für die Ueberschußwerte:
Ueberschußwert Benzoesäure : Ueberschußw. Stoff = 1 : x.

In derselben Weise sind dann die Diffusionswerte für die Gele zu ermitteln und diese dann ebenfalls zu der gleich 1

gesetzten Benzoesäure in Relation zu bringen. Die auf diese Weise erhaltenen relativen Werte sind in nachstehenden Tabellen angegeben, die Quellungswerte sind bereits in Abschnitt II zu Benzoesäure in Relation gebracht worden.

Relative Uebergangswertetabelle I (Höchstkonzentration)

Stoff	Reihe A, Spalte II nach 360 Min.	Uebergangsw.	relativer Uebergangsw.
Benzoesäure	1,00	498	1
Salicylsäure	1,13	566	1,13
p-Oxybenzoesäure	4,89	978	1,96
Methylester	2,65	1325	2,66
Aethylester	1.17	1170	2,35
Propylester	0,41	820	1,63
Isopropylester	0,39	390	0,78
Benzylester	0,01	80	0,16

Relative Uebergangswertetabelle II (mittlere Konzentration)

Stoff	Reihe B, Spalte II nach 360 Min.	Uebergangsw.	relativer Uebergangsw.
Benzoesäure	0,80	805	1
Salicylsäure	1,12	1120	1,39
p-Oxybenzoesäure	2,04	816	1,01
Methylester	0,77	769	0,96
Aethylester	0,36	726	0,90
Propylester	0,33	1344	1,67
Isopropylester	0,63	1254	1,55
Benzylester	—	—	—

Relative Ueberschußwertetabelle I und II.

Stoff	relativer Ueberschußwert I	relativer Ueberschußwert II
Benzoesäure	1	1
Salicylsäure	0,95	1,04
p-Oxybenzoesäure	3,00	0,71
Methylester	4,45	0,59
Aethylester	3,45	0,74
Propylester	3,19	1,54
Isopropylester	0,88	1,55
Benzylester	—	—

Relative Diffusionswertetabelle I (C III nach 1440 Min.)

Stoff	Spalte I	Spalte II	Diffusionswert	relativer Diffus.-Wert
Benzoesäure	12,2	47,8	392	1
Salicylsäure	10,3	49,7	483	1,23
p-Oxybenzoesäure	25,9	49,1	190	0,48
Methylester	35,3	24,7	70	0,18
Aethylester	21,7	8,3	38	0,10
Propylester	8,9	6,1	69	0,17
Isopropylester	3,2	11,8	369	0,94
Benzylester	1,2	1,8	150	0,38

Relative Diffusionswertetabelle II (C IV nach 1440 Min.)

Stoff	Spalte I	Spalte II	Diffusionswert	relativer Diffus.-Wert
Benzoesäure	12,2	47,8	391,8	1
Salicylsäure	10,9	49,1	450,4	1,15
p-Oxybenzoesäure	15,8	49,2	311,4	0,70
Methylester	22,9	37,1	162,0	0,41
Aethylester	18,4	11,6	63,4	0,16
Propylester	10,7	4,3	40,2	0,10
Isopropylester	2,7	12,3	455,6	1,16
Benzylester	1,1	1,9	172,7	0,44

Gaben nun die oben angeführten Tabellen ebenso wie die in Abschnitt II angeführten Tabellen der relativen Quellungswerte bereits einen Ueberblick über die Beziehungen der chemischen Konstitution zueinander, so bleibt, um Gesetzmäßigkeiten zu finden, vorerst noch übrig, nun auch die Resultate in ihrer Beziehung zur antimikrobischen Wirkung tabellarisch zusammenzufassen. Zum Vergleich der relativen Werte mit den Wirkungswerten gegenüber Bakterien und Hefen benutze ich die von Sabalitschka angeführte Tabelle, wobei ich ebenfalls die jeweiligen Wirkungswerte für Benzoesäure gleich 1 setze und die übrigen dazu in Relation bringe. Nachstehend folgt diese zusammenfassende Generaltabelle.

Bei der folgenden zusammenfassenden Generaltabelle gibt an:

Spalte	I	die	Gärungsverhinderung,
„	II	„	Abtötung,
„	III	„	Entwicklungsverhinderung,
„	IV	„	relativen Quellungswerte I,
„	V	„	„ II,
„	VI	„	Uebergangswerte I,
„	VII	„	„ II,
„	VIII	„	Ueberschußwerte I,
„	IX	„	„ II,
„	X	„	Diffusionswerte I,
„	XI	„	„ II.

Substanz	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI
Benzoesäure	1	1	1	+ 1	— 1	1	1	1	1	1	1
Salicylsäure	1,19	1,33	1,69	+ 5,09	— 0,09	1,13	1,39	0,95	1,04	1,23	1,15
p-Oxybenzoesäure	0,39	0,30	1,46	— 0,53	+ 0,30	1,96	1,01	1,17	0,28	0,48	0,79
Methylester	0,66	0,22	2,30	— 1,48	— 0,58	2,66	0,96	4,35	0,59	0,18	0,41
Aethylester	0,95	0,59	6,20	— 4,08	— 1,79	2,35	0,90	6,75	1,47	0,10	0,16
Propylester	4,46	1,25	3,00	—34,50	—10,87	1,63	1,67	12,39	6,20	0,17	0,10
Isopropylester	2,70	1,08	—	— 7,59	+ 2,02	0,78	1,55	1,17	3,11	0,94	1,16
Benzylester	12,30	6,90	8,39	—47,83	— 0,33	0,16	—	—	—	0,38	0,44

Was nun die Beziehung der chemischen Konstitution zu den gefundenen physikalischen Konstanten anbetrifft, so konnte schon festgestellt werden, daß die Veresterung das physikalische Verhalten der Verbindungen und somit die antimikrobische Wirkung in einem günstigen Sinne beeinflußt. Da das Vorhandensein von Lipoproteid im Bakterienleib feststeht, kann ein chemisch ziemlich indifferenter Körper, der vorzüglich den Wasserweg benutzt, niemals seine Wirksamkeit an lipoidhaltigen Körpern voll zur Geltung bringen. Verestert man nun die Säure mit Alkylresten, so erreicht man einmal eine erhebliche Oellöslichkeit und zweitens eine erhebliche Wirksamkeitssteigerung. Dies geht besonders deutlich hervor aus den Arbeiten Sabalitschkas und Dietrich[27]) und Sabalitschkas[28]).

Vergleicht man die drei Säuren unter sich, so sind die zwischen ihnen bestehenden Unterschiede im allgemeinen nicht sehr erheblich. Die Salicylsäure zeigt fast durchweg etwas höhere relative Werte als die Benzoesäure. Auch bei der p-Oxybenzoesäure liegen die Werte teilweise über dem Benzoesäurewert; denn nur der relative Quellungswert für einfache Gelatinetabletten und sämtliche Diffusionswerte für die einfachen und lezithinhaltigen Gallerten liegen unter dem Benzoesäurewert. Somit werden die Verhalten der Oxysäuren durch die Einführung des Hydroxyls gegenüber dem Verhalten der Benzoesäure verändert; diese Veränderung ist wieder deutlich abhängig von dem Ort der Einführung des Hydroxyls. Wie sehr das Verhalten unter bestimmten Bedingungen von der Anordnung der Carboxyl- und OH-Gruppe zueinander abhängig sein kann, zeigen deutlich die Quellungswerte der Salicylsäure und ihrer Isomeren in einfachen Gelatinetabletten. Im Gegensatz dazu lagen bei den lezithinhaltigen Tabletten die Werte beider Säuren eng zusammen, verhalten sich aber nun gerade umgekehrt. Selbst im Verhalten des Eindringens der Säuren in Gelatinetabletten einerseits und in Gallerten andererseits treten deutliche Unterschiede in Erscheinung; bei ersteren zeigt die p-Oxybenzoesäure höhere Werte, bei letzteren die Salicylsäure.

Vergleicht man die Verhalten der p-Oxybenzoesäure mit dem Verhalten ihrer Ester, so beobachtet man, bei den unter gleichen Bedingungen ausgeführten Versuchen fast stets

gleichmäßig veränderte Werte innerhalb der einzelnen Homologen. Allerdings kann sich die Reihe der Homologen je nach den Versuchsbedingungen im Vergleich mit den Säuren entgegengesetzt verhalten. Eine schöne Uebereinstimmung auch im Verhalten der Säure und ihrer Ester sieht man bei den Quellungswerten sowohl für reine Gelatinetabletten, wie für lezithinhaltige. Die Ester zeigen durchweg eine Herabsetzung der Quellung gegenüber der Säure. Bei der Säure sehen wir bei Abwesenheit von Lezithin ebenfalls bereits eine geringe Herabsetzung, bei Gegenwart von Lezithin aber eine Erhöhung der Quellung. Die Ester zeigen stets eine geringere Quellung als bei den Versuchen mit reinem Wasser. Die Herabsetzung der Quellung nimmt vom Methyl- bis zum Propyl- und Benzylester in beiden Fällen zu. Hierbei ist zu bemerken, daß die beim Benzylester jeweils gefundenen Werte wegen der äußerst geringen Konzentration, mit welcher wegen der Schwerlöslichkeit des Esters in Wasser gearbeitet werden mußte, mit einer unvermeidlichen Ungenauigkeit behaftet sind.

Bemerkenswert ist das Verhalten des Isopropylesters in beiden Gelatinetabletten. In der lezithinfreien Tablette zeigt er bereits eine wesentlich geringere Herabsetzung der Quellung wie der isomere Propylester, bei der lezithinhaltigen Tablette ist bei Anwesenheit von Isopropylester die Quellung sogar stärker als in reinem Wasser, sodaß hier der Isopropylester vollkommen aus der Reihe herausfällt.

Weiterhin bemerkenswert ist das Verhalten der Ester bei der Quellung. Beim Uebergang der Verbindungen in die Gelatinetabletten sehen wir zuerst, d. h. zwischen p-Oxybenzoesäure und ihrem Methylester ein Ansteigen des Wertes, dann aber wieder ein langsames Fallen, sodaß der Propylester bereits einen geringeren Wert zeigt, als die freie Säure. Noch geringer sind dann die beim Isopropyl- und Benzylester erhaltenen Werte.

Enthalten die Tabletten aber Lezithin, so unterscheiden sich die relativen Uebergangswerte der p-Oxybenzoesäure und ihres Methyl- und Propylesters kaum, während der Propyl- und Isopropylester hier höhere Werte zeigen. Interessant ist das Verhalten der relativen Ueberschußwerte. Diese steigen für die lezithinhaltigen und lezithinfreien Tabletten von der p-Oxybenzoesäure über den Methyl-, Aethylester

bis zum Propylester erheblich an, nämlich für die lezithinfreien Tabletten von 1,17 auf 12,39 und für die lezithinhaltigen Tabletten von 0,28 auf 6,2. Es hat somit die Veresterung der p-Oxybenzoesäure in beiden Tabletten eine erhebliche Steigerung der Ueberschußwerte zur Folge und diese erhöhen sich weiter mit der Größe des in die Säure eingeführten Alkyls. Auch hier beobachten wir wieder einen Abfall vom Propyl- zum Isopropylester. Die Versuche lassen erkennen, daß der Ueberschußwert der Ester nicht an die Anwesenheit von Lezithin gebunden ist. Das starke Eindringen in die Tabletten ohne Lezithinzusatz läßt sich nur durch eine besondere „Leimlöslichkeit", d. h. Eiweißlöslichkeit der Ester erklären.

Weniger klar sind die Verhalten der p-Oxybenzoesäure und ihrer Ester bei den Diffusionen in Gallerten. Die Versuche mit 5%iger Gelatine ergaben derart schwankende Werte, daß sie hier aus dem Kreis der Betrachtungen überhaupt ausscheiden mußten, zumal teilweise auch Verflüssigung eintrat. Hier fällt auf, daß der Isopropylester immer die höchsten Werte unter den Estern zeigt, was im Widerspruch zu den Beobachtungen der vorhergehenden Reihen steht. Da klare Regelmäßigkeiten bei den Versuchen mit Gallerten nicht zu erkennen sind, so scheiden sie für weitere Betrachtungen aus.

Vergleichen wir nun diese soeben besprochenen Verhalten der Säuren und der Ester mit den in Spalte I—III wiedergegebenen Wirkungswerten derselben Substanzen gegenüber verschiedenen Mikroorganismen, so müssen wir für die Quellungswerte eine für Säuren und Ester geltende regelmäßige Beziehung verneinen. Bald erhöhen die Säuren die Wasseraufnahme bei der Quellung, bald setzen sie diese herab. Auch dieselbe Säure kann unter denselben Bedingungen bald eine höhere, bald eine niedrigere Quellung zeigen, als die Quellung in reinem Wasser. Es ist der Einfluß der Säuren nämlich von der Konzentration abhängig. Wahrscheinlich überlagern sich hier verschiedene Wirkungen, nämlich die der nicht dissozierten Säure an sich und die des bei ihrer Dissoziation entstehenden Wasserstoffions.

Wohl besteht eine deutliche Symbasie zwischen der Quellungsbeeinflussung und der antimikrobischen Wirkung bei der p-Oxybenzoesäure und ihren Estern. Die p-Oxybenzoesäure

zeigt eine geringere Wirkung als ihre Ester. Die Wirkung nimmt innerhalb der Ester mit steigendem Alkyl zu, der Isopropylester wirkt schwächer als der isomere Propylester. All dies weist auf Beziehungen zur Herabsetzung der Quellung durch die Ester hin.

Auch für die Uebergangswerte in Gelatinetabletten ohne Lezithinzusatz sehen wir bei den ersten beiden Estern der p-Oxybenzoesäure höhere Werte als bei der p-Oxybenzoesäure selbst, was wieder der antimikrobischen Wirkung dieser Verbindung ähnlich ist. Der Propylester verhält sich allerdings hier und in der antimikrobischen Wirkung antibat. Wahrscheinlich hindert die Molekülgröße die höheren Ester am raschen Eindringen in die doch ziemlich dicken Gelatinetabletten, sodaß man doch für den Mikroorganismus ein rascheres Vordringen annehmen kann. Bei den lezithinhaltigen Tabletten zeigt auch tatsächlich der Propylester den höchsten Uebergangswert, hier wird sein Eindringen in die Tablette durch die vorhandene Lipoidphase gefördert, auch dies wird bei seinem Eindringen in den Mikroorganismus von Bedeutung sein.

Die schönste Symbasie unter allen Beobachtungsfunden sehen wir zwischen den relativen Ueberschußwerten und der antimikrobischen Wirkung. Und zwar sowohl für die lezithinfreien wie für die lezithinhaltigen Tabletten. So steigt der Ueberschuß in lezithinfreien Tabletten von p-Oxybenzoesäure 1,17 auf 12,39 beim Propylester und für die lezithinhaltigen Tabletten von p-Oxybenzoesäure 0,28 auf 6,2 beim Propylester, während die gärungsverbindende Wirkung von p-Oxybenzoesäure 0,4 auf 4,5 beim Propylester und die entwicklungsverhindernde Wirkung von p-Oxybenzoesäure 0,5 auf 13,0 beim Propylester ansteigt. Es hat den Anschein, daß die durch das besondere Eindringen der p-Oxybenzoesäure und ihrer Ester in die lipoidfreien und lipoidhaltigen Tabletten bedingte Anreicherung in nächster Beziehung zu der Anreicherung dieser Substanzen in den Mikroorganismen und weiter zu ihrer antimikrobischen Wirkung steht.

Durch diese Untersuchungen sind somit einige Beziehungen zwischen dem physikalischen Verhalten antimikrobischer Stoffe gegenüber Gelatinegallerten und ihrer antimikrobischen Wirkung aufgefunden. Damit ist die bereits

von Traube und Sabalitschka wiederholt erörterte und in anderer Richtung nachgewiesene Beziehung zwischen den physikalischen Eigenschaften chemischer Grundstoffe und ihrer biologischen Wirkung bestätigt. Zugleich ergab sich aber auch, daß diese Beziehungen nur unter bestimmten Bedingungen, vor allem bei Versuchen mit chemisch einander nahestehenden Substanzen klarer in Erscheinung treten. Am besten sind derartige Beobachtungen bei Stoffen, die als chemisch indifferent gelten können, wie z. B. bei den Estern zu machen.

Versuche.

I. Gelatineprüfungen.

Da die aus dieser Arbeit resultierenden Ergebnisse unter Umständen für die Praxis der Konservierungstechnik und des Nahrungsmittelgewerbes auszuwerten sein werden, wurde vermieden, extrem reine Gelatine zu verwenden, sondern es wurde nach einer möglichst zweckentsprechenden, d. h. den wissenschaftlichen Zwecken entsprechenden Handelssorte gesucht. Es standen Proben folgender Firmen zur Verfügung:

1. Heidelberger Gelatinefabrik Stoess & Co., Ziegelhausen b. Heidelberg,
2. Klattauer Fabrik Chemischer Produkte A.-G., Klattau, (Klatowy) — Tschecho-Slowakei,
3. Deutsche Gelatinefabriken Schweinfurt, Schweinfurt,
4. Deutsche Gelatinefabriken Göppingen, vorm. Göppinger Gelatinefabriken Paul Koepff, Göttingen,
5. Carl Ewald, Gelatinewerke, Sobernheim Rhld.,
6. Chemische Fabrik Kalbe, Kalbe a. Saale, Zentrale Berlin W. 10, Hansemannstr. 6 a.

Von diesen 6 Fabriken standen Muster nachfolgender Bezeichnungen zur Untersuchung:

Firma 1: Stoess Spezial-Gelatine Nr. 858,
Firma 2: Beste Speisegelatine Sud Nr. 516/Ia,
Firma 3: nicht bezeichnet,
Firma 4: Spezial-Gelatine,

Firma 5: Dünnblatt-Gelatine weiß „Gold Etikett",
Firma 6: Feinblatt-Gelatine Kalbe, „Gold".

Bis auf Probe 3 lagen alle übrigen in dicker oder dünner Blattform vor.

Die Untersuchung wurde nach Angaben in folgender Literatur vorgenommen, wobei zu bemerken ist, daß diese Methoden auf die Erfordernisse der Praxis zugeschnitten sind.

Eduard Valenta: Photographische Chemie und Chemikalienkunde, II. Teil, Organ. Chemie, 2. Aufl. 1922.

Hager: Handbuch der pharmazeutischen Praxis, Bd I, 1925, S. 1336.

Lunge-Berl: Chemisch-technische Untersuchungsmethoden, Bd. IV. — 1924 — S. 462 ff.

Ergebnis:

	1.	2.	3.	4.	5.	6.
Löslichkeit	gut	sehr gut	sehr gut	gut	sehr gut	sehr gut
Klarheit	II b	I a	II a	I b	I b	I b
Festigkeit u. Härte	134	140	154	116	225	102
Quellfähigkeit	18,75	11,98	19,08	19,61	21,50	18,56
Schmelzpunkt	25,0	28,5	28,8	29,8	31,4	29,9
Erstarrungspunkt I	19,0	18,0	17,7	18,2	19,5	17,0
„ II	17,2	16,8	16,3	17,3	18,9	16,5
„ III	16,0	16,1	15,0	16,0	18,0	15,5
Wassergehalt	15,46	16,48	13,75	16,48	15,71	14,12
Asche	0,95	2,40	1,31	1,35	1,48	1,16
Arsen	0	0	0	0	Hauch	0
Schweflige Säure	0	0	0	0	64,0	0
Kupfer	0	0	0	0	0	0
Chlor	19,86	52,12	16,30	21,64	13,48	19,50
Gesamtsäure	0,32	0,52	0,40	0,16	0,44	0,20
Alkalität I	3,40	2,36	3,04	3,72	2,40	2,76
„ II	0,28	0,00	0,24	0,40	0,32	0,44
Fett	0,21	0,14	0,31	0,21	0,13	0,07
Fäulnisprobe	III	II	II	I	I	II
Geruchsprobe:	nicht auffäll.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Viskosität	5,86	5,74	5,32	3,07	7,06	3,57

Nach genauer Ueberprüfung der zusammengestellten Ergebnisse entschied ich mich für die Probe Nr. 3 zur weiteren Verwendung für die Versuche. Die Wahl fiel deshalb auf das Muster Nr. 3, weil dieses fast überall Mittelwerte aufwies und hinsichtlich ihrer physikalischen und chemischen Eigenschaften besonders geeignet schien. Vielleicht wäre Muster 5 noch geeigneter gewesen, aber der Gehalt eines Konservierungsmittels — der schwefligen Säure mit 64,0 mg % — und ein geringer Arsengehalt schieden es aus. Auch die hohe Viskosität von 7,76 Englergraden ließ sie nicht als geeignet erscheinen. Als positive Punkte treten dagegen bei Muster 3 besonders in Erscheinung die mittlere Festigkeit von 154 g, die an dritter Stelle stehende Quellfähigkeit mit 19,08 Wasseraufnahme, der für Versuche bei Zimmertemperatur (20,0° C) genügend hoch liegende Schmelzpunkt, der mittlere, bzw. tief liegende Aschen- und Chlorgehalt und die niedrig liegende Viskosität von 5,32 Englergraden, die ein genügend gutes Eindringen von Konservierungsmitteln voraussetzen ließ. Emulgierungen von Oelen und Lezithin gelangen gut und resultieren durchaus gleichmäßige Gallerten. Der Fäulniswiderstand war gut.

Für die nun folgenden Versuche mit den Säuren und deren Estern gelangt in allen Fällen, das nicht näher bezeichnete Produkt der Deutschen Gelatinefabriken Schweinfurt, Schweinfurt Hbf., zur Verwendung, das in feinpulverisierter Form geliefert wurde.

II. Die Quellung der Gelatine.

Die Quellungsversuche zerfallen nach ihrer verschiedenen Methodik in 2 Hauptgruppen, nämlich in die Messungen der Quellungsänderung mittels der Volumenmethode und in die gravimetrische Bestimmung nach der Gewichtsmethode nach F. Hofmeister.

Bei der Volumenmethode gelangte reine, feinst pulverisierte Gelatine zur Anwendung, während bei der gravimetrischen Bestimmung aus derselben Gelatine lufttrockene Plättchen hergestellt wurden, die Zusätze an Lezithin erhalten.

Es war der Einfluß auf die Quellung bei folgenden Stoffen zu prüfen:

Benzoesäure,
Salizylsäure,
p-Oxybenzoesäure,
„ „ -Methylester,
„ „ -Aethylester,
„ „ -Propylester,
„ „ -Isopropylester,
„ „ -Benzylester.

Diese Substanzen kommen teils im Reinheitsgrad des DAB. 6 zur Anwendung, teils in der von der Nährmittelfabrik Penner AG. Berlin gelieferten Art. Sie wurden teilweise durch Umkristallisation noch gereinigt. Der Isopropyl- und Benzylester wurden selbst nach den Angaben von Boldt-Dissert. Berlin hergestellt.

a) Methodik der Volumenmethode.

Um bei den einzelnen Versuchsreihen möglichst gleiche Werte zu erhalten, mußte vorerst darauf gesehen werden, ein möglichst feines und in der Korngröße möglichst gleichgroßes Pulver zu erhalten. Deshalb wurde das Gelatinepulver zweimal durch ein Sieb von 0,5—0,75 mm Maschenweite gegeben. Auf diese Weise wurden gröbere Anteile, deren Quellung je nach ihrem Anteil im Gemenge verschieden ausfallen mußten, möglichst entfernt, ohne die chemische Zusammensetzung des Gelatinepulvers zu verändern. Es resultierte ein fast staubfeines Pulver von sehr gleichmäßiger Körnung.

Die Quellung selbst wurde in speziell für diesen Zweck gearbeiteten Reagensröhren vorgenommen, die bei vorgeschriebener lichter Weite nur so geringe Schwankungen im Lichten aufwiesen, daß diese Schwankung nicht berücksichtigt werden brauchte. Die Messung selbst wurde nach den Angaben von M. H. Fischer (Ostwald: Kl. Prakt. der Kolloidchemie, 6. Aufl. 1926) vorgenommen und um die Ablesung genau zu gestalten, wurden die Werte an einer auf Spiegelglas geätzten Skala abgelesen. Die Höhe des trockenen Pulvers betrug jeweils 10 mm. Die Zeiträume der Ablesung wurden auf

0', 5', 30', 120' und 12^h

festgelegt. Die Menge der zugesetzten wäßrigen Flüssigkeit betrug immer 30 ccm.

Ergebnisse der direkten Quellzunahme.

Angewandt: 1 g Gelatinepulver (= 1 cm Schichthöhe)
30 ccm Lösung.

Der Durchmesser der Röhren schwankte zwischen 17,9 und 18,1 mm, es wurde praktisch ein Mittel von 18,0 angenommen. Die erhaltenen Werte sind Mittelwerte.

I. Benzoesäure:

	mm				
%	0	5	30	120	12
0,2	10,0	44,1	66,7	70,5	81,1
0,1	10,0	37,8	64,2	65,3	78,8
0,05	10,0	39,0	70,5	71,7	76,8
aqua dest.	10,0	43,6	66,1	72,2	83,7

II. Salicylsäure:

	mm				
%	0	5	30	120	12
0,2	10,0	50,8	69,1	71,3	81,0
0,1	10,0	37,7	61,3	60,0	62,8
0,05	10,0	39,0	63,3	64,8	69,7
aqua dest.	10,0	43.6	66,1	72,2	83,7

III. p-Oxybenzoesäure:

	mm				
%	0	5	30	120	12
0,5	10,0	45,0	74,1	80,5	85,8
0,25	10,0	39,0	63,8	66,2	74,3
0,125	10,0	35,5	63,2	63,3	67,5
0,0675	10,0	40,0	63,5	66,0	81,2
aqua dest.	10,0	43,6	66,1	72,2	83,7

IV. p-Obs.-Methylester:

	mm				
%	0	5	30	120	12
0,2	10,0	45,5	69,0	72,6	85,3
0,1	10,0	40,0	63,2	64,5	80.6
0,05	10,0	40,0	60,5	64,0	80,0
aqua dest.	10,0	43,6	66,1	72,2	83,7

V. p-Obs.-Aethylester

	mm				
%	0	5	30	120	12
0,1	10,0	47,1	71,3	77,3	88,0
0,05	10,0	45,7	68,8	73,8	84,5
0,025	10,0	44,5	66,2	73,0	82,0
aqua dest.	10,0	43,6	66,1	72,2	83,7

VI. p-Obs.-Propylester:

	mm				
%	0	5	30	120	12
0,05	10,0	39,8	61,6	64,2	73,3
0,025	10,0	50,2	73,5	80,1	98,0
0,0125	10,0	51,7	75,0	83,2	97,8
aqua dest.	10,0	43,6	66,1	72,2	83,7

VII. p-Obs.-Isopropylester:

	mm				
%	0	5	30	120	12
0,1	10,0	40,5	54,5	57,2	65,5
0,05	10,0	40,3	63,5	66,0	78,8
0,025	10,0	41,3	64,5	67,2	80,2
aqua dest.	10,0	43,6	66,1	72,2	83,7

VIII. p-Obs.-Benzylester:

	mm				
%	0	5	30	120	12
0,01	10,0	41,3	72,3	83,0	93,2
0,005	10,0	45,0	75,8	89,7	92,8
aqua dest.	10,0	43,6	66,1	72,2	83,7

b) Methodik der gravimetrischen Meßmethode.

In der zweiten Versuchsreihe über Quellung soll diese gravimetrisch mittels der Methode von F. Hofmeister (Ostwald: Praktikum der Kolloidchemie, 6. Aufl. 1926) ermittelt werden. Da die Herstellung würfelförmiger Quellstücke zu mühsam und in der Form nicht übereinstimmend genug ist, versuche ich anderes. An Stelle der Würfel treten Tabletten. Zu diesem Zweck wurden aus Gelatinegallerten von 35 bis 50% mittels Korkbohrers Tabletten gestanzt und durch vorsichtiges Trocknen mit erwärmter Luft unter Vermeidung höherer Temperaturen (wobei auch eine Trocknung bei 100° C im Lufttrockenschrank vermieden wurden) in den handelsüblichen lufttrockenen Zustand mit ca. 14% Wassergehalt übergeführt. In Abwandlung der Versuche und um den Mikroorganismen im Bau nahe zu kommen, wurden nach derselben Methode Tabletten gestanzt, denen bestimmte Gehalte an Lecithin zugefügt wurden. Es wurden hiernach Versuche über Zusatz von Lecithin zur Gallerte ausgeführt.

Als Zusätze wurde zur Gelatinegallerte Lecithin Merck ex Ovo genommen, das später durch Pflanzenlecithin Merck ersetzt wurde. Um Fett mit Gelatinesolen in möglichst feiner Form verwenden zu können, wurde ein Versuch gemacht, als Lösungsmittel für die Gelatine Milch zu verwenden, die genau auf einen Fettgehalt von 3% gestellt wurde, jedoch ergaben sich hier häufig Schwierigkeiten durch Gerinnungs- und Ausflockungserscheinungen. Die Verwendung von Milchzusatz wurde deshalb ausgeschieden.

Die Zeiträume der Messungen wurden hier, mit Rücksicht auf die schwere Durchdringung der harten Tabletten, folgendermaßen festgelegt:

30', 60', 120', 240', 360' und 16 Stunden.

Die Anordnung der Versuche wurde folgendermaßen vorgenommen:

Es wurden 6 Glastrichter mit etwa 80 mm oberem Durchmesser aufgehängt und am Trichterrohr mit einem Stück Gummischlauch versehen, daß durch einen Quetschhahn nach Mohr geschlossen werden kann. Bedeckt wurden

die Trichter mit Petrischalen hoher Form, um Wasserverdunstung hintanzuhalten. In diesen Trichtern wurden die lufttrockenen Tabletten der Quellung unterworfen, wobei die konische Form der Trichter es gestattete, daß die Tabletten fast an allen Stellen mit den Lösungen in Berührung kommen konnten.

Nach Ablauf der einzelnen Quellphasen wurde die Lösung mittels des Gummischlauchs und Quetschhahn möglichst quantitativ in die Meßröhren zurückgegeben, in denen sie bei Beginn der Versuche abgemessen worden war. Jede Quellphase hatte einen eigenen Meßzylinder, sodaß beim Ausgießen an den Wandungen hängen gebliebene Teile wieder mit der ursprünglichen Menge vereinigt wurden. Hierdurch wurde vermieden, etwa verlorengegangene Teilchen des gelösten Stoffes als in die Tabletten gewandert zu zählen. Als Meßröhrchen dienten relativ lange und enge Reagensröhren mit Ausguß, die eine in 0,1 ccm unterteilte Mensur trugen. Die Röhren waren in 30 ccm eingeteilt und so eng, daß ein ccm 1 cm Schichthöhe entsprach.

Nach Beendigung der Quellzeit konnte nun das Volumen der in den Zylinder zurückgegebenen Flüssigkeit abgelesen werden, während die gequollene Tablette vorsichtig mit einer Pinzette auf Filtrierpapier gebracht und dort kurz abgetrocknet wurde. In geschlossenen Wiegegläschen wurde dann die Gewichtszunahme gravimetrisch ermittelt.

Die Menge der aufgenommenen Substanz wurde aus ihrer Abnahme in der Lösung ermittelt. In einem aliquoten Teil der abgelassenen Flüssigkeit bestimmte ich die verbliebene Menge Substanz titrimetrisch mit Natronlauge. Das Gemisch wurde nach Kolthoff aus Nilblau (0,2%ige Lösung) und Alizaringelb (0,1% ige Lösung) bereitet. Es gibt einen scharfen Umschlag von rein blau nach violett. Der Meßbereich dieses Indikators liegt zwischen p^h 11 und 12. Angewandt wurden pro Titration 2 gtt Nilblau + 1 gtt Alizarin gelb.

Vorgenommen wurde die Reihe A mit reinen Gelatinetabletten und die Reihe B mit Gelatinetabletten mit 5% Lecithin.

Außerdem wurden noch Versuche angestellt, die Tabletten mit Kakaobutter zu überziehen. Da jedoch infolge der schützenden Fettschicht die Tabletten nicht mit der Flüssigkeit in Berührung kamen und infolgedessen nicht anquollen,

wurden diese Versuche nicht fortgeführt, da die Quellung der Gelatine untersucht werden sollte und die Bestimmung der Aufnahme dieser Stoffe durch die Kakaobutter ohne Interesse war, nachdem die Fett- und Lipoidlöslichkeit der Säuren und Ester bekannt ist.

Bevor ich im Folgenden die Ergebnisse der Reihen A und B gebe, gebe ich die Ergebnisse der Titration mit n/10 Lauge gegen das Indikatorgemisch der reinen Säuren und Ester an, die in Mengen von 0,5 g titriert wurden, wobei die Substanzen teils in 50 ccm reinem H_2O gelöst wurden, teils in Mischungen von 15 ccm H_2O + 20 ccm 50% igen Alkohol, Isopropyl- und Benzylester mußte in 50 ccm 50%igen Alkohol titriert werden. Titriert wurde mit n/10 NaOH, soweit möglich gegen Phenolpthalein (1%ig—5 gtt) und sämtliche Konservierungsmittel gegen 1.) Alizaringelb (0,01%ig — 20 gtt) und 2.) das Kolthoff'sche Nilblau-Alizaringemisch (3 gtt).

Es wurden ermittelt:

1. Lösungsmittel: pro 12,5 ccm H_2O + 12,5 ccm 50% Alkohol

gegen Phenolphtalein:	0,30 ccm n/10 K O H
gegen Alizaringelb:	0,40 ccm n/10 K O H
pro 25 ccm H_2O allein.	
gegen Phenolphtalein:	0,05 ccm n/10 K O H
gegen Alizaringelb:	0,10 ccm n/10 K O H
pro 25 ccm 50% Alkohol allein	
gegen Phenolphtalein:	0,25 ccm n/10 K O H
gegen Alizaringelb:	0,30 ccm n/10 K O H

Zur Berechnung des Laugenverbrauchs von 0,5 g Substanz sind bei Anwendung von 25 ccm Wasser + 25 ccm 50%iger Alkohol gegen Phenolphtalein: 0,30 ccm,
gegen Alizaringelb: 0,80 ccm abzuziehen.

Im Falle des Isopropyl und Benzylesters wurde 50 ccm 50% igen Alkohols verwandt, hier sind

gegen Phenolphtalein: 0,50 ccm,
gegen Alizaringelb: 0,60 ccm,

in Abzug zu bringen.

0,5 g Substanz verbrauchten von:

Substanz	gegen Gemisch	nach Abzug von Wasserwert
1. Benzoesäure	41,90	41,10
2. Salizylsäure	37,40	36,60
3. p-Oxybenzoesäure	62,55	61,75
4. Methylester	33,50	32,70
5. Aethylester	30,65	29,85
6. Propylester	28,05	27,75
7. Isopropylester	27,9	27,30
8. Benzylester	22,4	21,80

Quellungsergebnisse reiner Gelatinetabletten.
in aqua destillata (Wasseraufnahme /100 g lufttr. Tabletten).

30	60	120	240	360	960
40,1	67,4	87,3	139,1	161,9	272,3

Bei der Berechnung der Quellungswerte waren folgende Werte, die Wasseraufnahme, die Gesamtaufnahme an Säure, bzw. Ester und weiterhin festzustellen, ob entsprechend der Wasseraufnahme eine gleiche Menge an Säure oder Ester aufgenommen wurde, oder ob eine größere oder kleinere Aufnahme an Säure oder Ester stattgefunden hat. Diese sämtlichen, sich ergebenden Werte wurden dann in Prozenten für 100 g lufttrockenen Gelatinetabletten angegeben. Folglich geben die 3 Spalten der Tabellen A 1—24 und B 1—24 an:
Spalte I: die Wasseraufnahme,
Spalte II: die Gesamtsäure- bzw. Esteraufnahme,
Spalte III: das Plus oder Minus gegenüber der aufzunehmenden Menge an Säure, bzw. Ester, welche dem nach I aufgenommenen Wasser entsprechen.

A 1 Benzoesäure 0,2%:

I	II	III
36,2	0,21	0,14
54,0	0,41	0,30
93,1	0,61	0,43
144,0	0,73	0,45
286,0	1,00	0,65
	1,09	0,52

A 2 Benzoesäure 0,1%:

I	II	III
36,8	—	—
47,4	0,09	0,04
63,7	0,24	0,17
115,0	0,54	0,42
115,4	0,99	0,87
210,1	1,04	0,84

A 3 Benzoesäure 0,05%:

I	II	III
30,2	—	—
53,1	—	—
74,7	0,04	0,01
99,1	0,13	0,08
122,1	0,68	0,62
206,0	0,77	0,67

A 4 Salicylsäure 0,2%:

I	II	III
31,1	0,62	0,56
51,9	0,57	0,46
110,8	1,05	0,83
120,4	0,94	0,70
203,1	1,13	0,72
322,2	1,46	0,49

A 5 Salicylsäure 0,1%:

I	II	III
31,2	0,05	0,02
42,4	0,27	0,22
95,6	0,29	0,19
122,4	0,53	0,40
193,5	0,57	0,38
247,3	0,76	0,51

A 6 Salicylsäure 0,05%:

I	II	III
30,4	—	—
43,4	0,02	—
78,6	0,02	0,02
115,8	0,03	0,28
169,4	0,17	0,08
241,0	0,39	0,37

A 7 p-Oxybenzoesäure 0,5%:

I	II	III
27,1	0,06	0,05
38,6	1,47	1,28
91,3	3,23	2,94
133,6	3,23	2,56
151,2	4,89	4,14
241,5	4,78	3,57

A 8 p-Oxybenzoesäure 0,25%:

I	II	III
26,6	0,39	0,32
38,5	1,96	1,85
60,6	2,44	2,29
86,2	3,94	3,22
122,7	4,62	4,32
187,6	4,41	3,93

A 9 p-Oxybenzoesäure 0,125%:

I	II	III
30,2	0,11	0,10
31,5	0,44	0,39
59,6	0,80	0,72
120,9	1,12	0,97
125,2	1,34	1,18
194,8	2,06	1,82

A 10 p-Oxybenzoesäure 0,065%:

I	II	III
30,20	0,13	0,11
29,05	0,26	0,24
66,63	0,51	0,47
119,70	0,71	0,62
130,8	0,96	0,87
179,0	1,42	1,26

A 11 p-Obs.-Methylester 0,2%:

I	II	III
39,9	—	—
48,8	0,25	0,15
78,5	1,15	0,99
105,1	1,53	1,33
143,7	2,65	2,36
258,9	4,21	3,68

A 12 p-Obs.-Methylester 0,1%

I	II	III
19,8	0,12	0,11
50,1	0,17	0,12
75,1	0,38	0,28
135,8	0,84	0,69
146,6	1,24	1,09
239,1	1,71	1,47

A 13 p-Obs.-Methylester 0,05%

I	II	III
24,1	0,34	0,02
64,9	—	—
64,2	0,32	0,29
126,7	0,72	0,66
120,3	0,76	0,70
214,4	0,97	0,87

A 14 p-Obs.-Aethylester 0,1%

I	II	III
36,0	0,09	0,08
45,1	0,49	0,44
79,5	0,74	0,66
93,1	1,58	1,48
156,9	1,17	1,01
252,4	1,87	1,62

A 15 p-Obs.-Aethylester 0,05%

I	II	III
25,2	0,15	0,14
45,4	0,07	0,04
69,8	0,34	0,30
61,8	0,53	0,50
135,3	0,47	0,39
211,4	1,01	0,91

A 16 p-Obs.-Aethylester 0,025%

I	II	III
25,4	—	—
51,0	0,15	0,14
65,8	0,17	0,15
89,8	0,31	0,29
145,6	0,34	0,29
195,1	0,58	0,52

A 17 p-Obs.-Propylester 0.05%

I	II	III
33,8	—	—
45,2	0,04	0,02
94,9	0,27	0,23
107,0	0,34	0,29
110,9	0,41	0,35
276,6	0,58	0,45

A 18 p-Obs.-Propylester 0,025%

I	II	III
22,8	—	—
49,7	—	—
67,6	—	—
127,1	0,11	0,07
124,4	0,26	0,23
169,3	0,46	0,41

A 19 p-Obs.-Propylester 0,01%

I	II	III
35,5	—	—
89,9	—	—
62,1	—	—
99,9	—	—
107,5	0,04	0,03
206,6	0,08	0,06

A 20 p-Obs.-Isopropylester 0,1%

I	II	III
41,1	0,07	0,03
52,8	0,06	0,01
68,9	0,15	0,08
115,7	0,08	0,07
149,4	0,39	0,24
233,4	0,74	0,50

A 21 p-Obs.-Isopropylester 0,05%

I	II	III
31,3	—	—
50,9	0,13	0,10
65,6	0,16	0,13
99,2	0,39	0,35
144,7	0,17	0,10
226,2	0,34	0,22

A 22 p-Obs.-Isopropylester 0,025%

I	II	III
41,9	—	—
62,8	—	—
76,5	0,15	0,13
85,9	0,24	0,21
143,0	0,33	0,30
227,4	0,40	0,34

A 23 p-Obs.-Benzylester 0,01%

I	II	III
38,8	—	—
58,0	—	—
71,3	—	—
120,7	—	—
149,9	0,01	—
256,7	0,13	0,10

A 24 p-Obs.-Benzylester 0,005%

I	II	III
20,6	—	—
54,3	—	—
65,9	—	—
83,6	—	—
170,7	—	—
200,4	—	—

Unter den gleichen Bedingungen, wie vorstehend die reinen Gelatinetabletten geprüft wurden, wurden Versuche mit Tabletten vorgenommen, die einen Zusatz von 5% Lecithin erhalten hatten.

Zur Technik der Herstellung dieser Tabletten ist folgendes zu sagen. Die benötigte Gelatinemenge wird zu einer möglichst konzentrierten Lösung gelöst und ein Teil dieser Gelatinelösung möglichst innig in der Reibschale mit Lecithin emulgiert, nachdem alles gut gelöst und feste Lecithinteilchen nicht mehr mit bloßem Auge erkennbar sind, wird das gesamte Material mit der entsprechenden Menge Wasser ver-

setzt, unter kräftigem Durchmischen mit einem Rührwerk gleichmäßig vermischt und zu einer Platte ausgegossen, die möglichst schnell erstarren muß, damit keine Entmischung stattfinden kann. Aus dieser Platte, die ein gleichmäßiges, gelblich, milchiges Aussehen hat, werden dann in vorbeschriebener Weise die Tabletten gestanzt.

Quellungsverzeichnis 5% Lecithin haltender Gelatinetabletten.

in aqua destillata.

30	60	120	240	260	960
29,9	28,8	84,8	102,5	138,0	223,7

B 1 Benzoesäure 0,1%			B 2 o-Benzoesäure 0,1%		
I	II	III	I	II	III
—	—	—	51,8	—	—
45,5	0,12	0,08	67,4	0,16	0,09
64,2	0,38	0,31	63,3	0,44	0,38
132,5	0,67	0,54	121,7	0,84	0,72
119,2	0,80	0,69	158,2	1,12	0,96
195,4	1,03	0,82	218,9	1,38	1,16

B 3 p-Oxybenzoesäure 0,25%			B 4 p-Oxybenzoesäure 0,125%		
I	II	III	I	II	III
41,9	0,21	0,11	39,9	—	—
52,6	0,79	0,67	49,1	0,08	0,02
91,7	1,32	1,08	81,9	0,30	0,20
102,5	1,45	1,12	77,6	0,59	0,49
161,0	2,04	1,64	188,5	0,81	0,56
202,6	1,80	1,29	228,9	1,31	1,05

B 5 p-Obs.-Methylester 0,1%			B 6 p-Obs.-Aethylester 0,05%		
I	II	III	I	II	III
—	—	—	34,6	—	—
63,6	0,09	0,02	60,4	0,02	0,02
95,7	0,25	0,15	90,6	0,06	0,02
125,1	0,41	0,28	84,3	0,29	0,25
175,9	0,77	0,59	136,8	0,36	0,29
189,0	0,93	0,74	219,5	0,62	0,51

B 7 p-Obs.-Propylester 0,025%

I	II	III
35,5	—	—
74,0	—	—
85,4	0,10	0,08
152,7	0,17	0,13
136,3	0,33	0,30
147,0	0,52	0,48

B 8 p-Obs.-Isopropylester 0,05%

I	II	III
36,1	—	—
55,8	0,02	0,01
109,3	0,14	0,09
93,1	0,38	0,33
162,0	0,63	0,56
242,5	0,84	0,72

B 9 p-Obs.-Benzylester 0,005%

I	II	III
46,2	—	—
58,6	—	—
73,7	—	—
106,4	—	—
246,4	—	—
166,0	—	—

III. Die Diffusion in Gelatine.

Methodik der Diffusion.

Bei der Untersuchung des Diffusionsverhaltens der Benzoesäure und Oxybenzoesäuren und ihrer Derivate legte ich die Versuchsanordnung von Tomita zu Grunde. Die Diffusionsversuche waren wieder in zwei große Reihen zerlegt und zwar 1. Diffusion in reine Gelee verschiedener Konzentration; 2. Diffusion in Gelee mit Lecithingehalt.

Die Versuchsanordnung war folgende:

Je drei hohe Petrischalen von 9 ccm und 5 cm h m. Ausg. mit passendem Deckel wurden mit 30 ccm Gelatinelösung beschickt und diese Lösung erstarren gelassen. Nunmehr wurden die drei Schalen möglichst zu gleicher Zeit mit je 30 ccm der zu prüfenden Lösungen der Benzoesäure, Oxybenzoesäure und ihrer Derivate beschickt. In Schale I wurde die Quellung der Gele bestimmt.

Als Meßzeiten wurden hier 3', 5', 15', 30', 60', 120', 1440' nach Aufgeben der Lösung festgelegt. An jedem Zeitmeßpunkt wurde die in der Schale befindliche Lösung in einem

engen graduierten Zylinder (Einteilung in 0,05 ccm) von 1 cm lichter Weite gegeben und das vorhandene Volumen der Lösung ermittelt.

Die zweite Schale diente zur Ermittelung der am jeweiligen Zeitmeßpunkt noch vorliegenden Konzentration der Lösung und damit zur Ermittlung der Adsorption und Osmose der untersuchten Körper.

Ich arbeitete folgendermaßen:

An jedem Zeitmeßpunkt wurden aus Schale 2, 3 ccm mittels Pipette entnommen und mit n/100 KOH und dem Indikatorengemisch Nilblau-Alizaringelb als Anzeiger titriert, und so der noch vorhandene Gehalt ermittelt.

Die dritte Schale diente als Ergänzungsreserve für Schale 2. Nach jedem Abpipettieren aus Schale 2 wurden aus Schale 3 ebenfalls 3 ccm Lösung entnommen und in Schale 2 gegeben, so daß hier die entnommene Lösung immer wieder ersetzt wurde.

Die Versuche wurden bei ziemlich gleichbleibender Zimmertemperatur von 18—20° C vorgenommen. Die nachfolgenden Tabellen bringen die Versuchsergebnisse in folgender Anordnung:

Spalte I zeigt die Anzahl mg in der Lösung.

Spalte II die Anzahl mg in dem Gel nach der verschiedenen oben angegebenen Versuchsdauer, wobei letztere von oben nach unten zunimmt.

Die Berechnung der aufgenommenen Mengen Substanz bezieht sich auf angewandte Menge Gel.

Um auf 100% lufttrockene Gelatine zu kommen, sind die aufgenommenen Substanzmengen entsprechend der Konzentration der Gel. zu vervielfachen. Z. B. 50 ccm 5% Gel.

Aufgenommene 19,0 mg Substanz × 40
= 760,0 mg % lufttr. Gelatine.

Folgende Versuchsreihen wurden ausgeführt:

C I: 1—24 5% Gelatinegel geprüft mit den Substanzen in vorstehend angegebenen Konzentrationen.

C II: 1—24 5% Gelatinegel mit 5% Lecithin. Lös. Konzentration wie C I.

C III: 1—24 10% Gelatine; Lös. Konzentration wie C I.

C IV: 1—24 10% Gelatine m. 5% Lecithin. Lös. Konzentration wie C I.

Der Lecithingehalt sämtlicher Gel ist in % für lufttrockene Gelatine, nicht für ccm der Geles berechnet,

C I: Benzoesäure

0,2%		0,1%		0,05%	
I	II	I	II	I	II
55,9	4,0	—	—	16,2	—
54,1	5,9	28,6	1,4	14,9	0,1
49,9	10,1	28,6	1,4	13,7	1,3
43,8	16,2	23,2	6,8	11,8	3,2
39,5	20,5	20,7	9,3	9,9	5,1
33,5	26,5	17,7	12,3	8,1	6,9
verflüssigt		11,0	19,0	3,7	11.3

C I: o-Oxybenzoesäure

0,2%		0,1%		0,05%	
I	II	I	II	I	II
54,6	5,4	25,9	4,1	13,0	2,0
54,6	5,4	23,9	6,1	11,6	3,4
47,8	12,2	20,5	9,5	8,2	6,8
40,9	19,1	18,4	11,6	6,8	8,2
34,2	25,8	14,3	15,7	5,5	9,5
27,3	32,7	10,9	19,1	4,8	10,2
verflüssigt		5,5	24,5	1,4	13,6

CI: p-Oxybenzoesäure

0,5%		0,25%	
I	II	I	II
—	—	—	—
—	—	—	—
—	—	36,9	0,7
72,5	3,5	34,8	3,2
60,1	14,9	32,4	5,1
42,5	32,5	27,1	10,4
29,6	45,4	17,8	19,7

C I: p-Oxybenzoesäure

0,125%		0,065%	
I	II	I	II
18,6	0,2	—	—
17,4	1,3	—	—
16,2	2,6	9,3	0,5
15,8	3,0	8,2	1,5
12,8	6,0	6,6	3,2
11,8	7,0	4,4	5,4
6,7	12,0	2,8	7,0

C I: Methylester

0,2%		0,1%		0,05%	
I	II	I	II	I	II
—	—	—	—	4,1	10,9
54,5	5,5	—	—	3,8	11,2
54,5	5,5	—	—	3,8	11,2
54,5	5,5	23,1	6,9	3,1	11,9
45,6	14,4	23,1	6,9	3,1	11,9
31,1	28,9	15,0	15,0	2,3	13,7
7,5	52,5	7,5	22,5	0	15,0

C I: Aethylester

0,1%		0,05%		0,025%	
I	II	I	II	I	II
4,2	25,8	2,5	12,5	2,5	5,0
3,4	26,6	2,5	12,5	2,5	5,0
2,5	27,5	1,7	13,3	1,7	5,8
2,5	27,5	1,7	13,3	0,8	6,7
1,7	28,3	0,8	14,2	0,8	6,7
1,7	28,3	0,4	14,6	0	7,5
0	30,0	0	15,0	0	7,5

C I: Propylester

0,05%		0,025%		0,0125%	
I	II	I	II	I	II
11,7	3,3	5,4	2,1	3,6	0,15
11,7	3,3	5,4	2,1	3,6	0,15
10,8	4,2	5,4	2,1	2,7	1,05
10,8	4,2	5,4	2,1	2,7	1,05
9,9	5,1	5,4	2,1	1,8	1,95
9,9	5,1	4,5	3,0	1,8	1,95
8,9	6,1	3,6	3,9	—	—

C I: Iso-Propylester

0,1%		0,05%		0,025%	
I	II	I	II	I	II
8,3	6,7	3,0	4,5	1,55	2,20
7,8	7,2	2,8	4,7	1,50	2,25
5,5	9,5	2,5	5,0	1,36	2,39
4,6	10,4	1,8	5,7	1,27	2,48
4,1	10,9	1,8	5,7	1,18	2,57
2,7	12,3	1,4	6,1	0,90	2,85
0,9	14,1	0,5	7,0	0,60	3,15

C I: Benzylester

0,01%		0,005%	
I	II	I	II
—	—	—	—
—	—	—	—
—	—	—	—
—	—	1,14	0,36
2,39	0,71	0,68	0,82
1,83	1,17	0,46	1,04
0,68	2,32	0,23	1,27

C II: Benzoesäure

0,2%		0,1%		0,05%	
I	II	I	II	I	II
—	—	—	—	—	—
56,7	3,3	—	—	—	—
56,1	3,9	28,7	1,3	14,9	0,1
48,6	11,4	24,3	5,7	11,8	3,2
44,2	15,8	22,5	7,5	9,4	5,6
39,5	20,5	19,9	10,1	7,5	7,5
18,7	41,3	6,2	23,8	3,1	11,9

C II: o-Oxybenzoesäure

0,2%		0,1%		0,05%	
I	II	I	II	I	II
52,6	7,4	—	—	—	—
51,2	8,8	—	—	—	—
43,0	17,0	21,9	8,1	13,7	1,3
37,6	22,4	17,8	12,2	12,3	2,7
30,1	29,9	14,3	15,7	10,0	5,0
21,9	38,1	9,6	20,4	6,8	8,2
15,0	45,0	8,2	21,8	4,8	10,2

C II: p-Oxybenzoesäure

0,5%		0,25%		0,125%	
I	II	I	II	I	II
—	—	36,4	1,1	15,8	2,9
72,7	2,3	34,8	2,7	15,8	2,9
68,4	6,6	29,9	7,6	14,2	4,5
61,5	13,5	24,5	13,0	12,4	6,3
57,0	18,0	19,6	17,9	11,8	7,0
50,2	24,8	12,5	25,0	10,1	8,6
23,5	51,5	6,5	31,0	7,3	11,4

C. II p-Oxybenzoesäure

0,065%

I	II
7,2	1,6
6,8	3,0
5,9	3,9
4,7	5,1
3,6	6,2
2,9	6,9
1,9	7,9

C II: p-Obs.-Methylester

0,2%		0,1%		0,05%	
I	II	I	II	I	II
—	—	30,0	0	15,0	0
—	—	30,0	0	15,0	0
58,1	1,9	30,0	0	15,0	0
53,5	6,5	28,2	1,8	15,0	0
50,5	9,5	25,9	4,5	14,5	0,5
41,9	18,1	22,9	4,1	12,2	2,8
29,1	30,9	11,4	18,6	6,1	8,9

C II: p-Obs.-Aethylester

0,1%		0,05%		0,025%	
I	II	I	II	I	II
—	—	13,4	1,6	—	—
28,5	1,5	13,4	1,6	—	—
28,5	1,5	12,5	2,5	6,7	0,8
26,3	3,7	12,5	2,5	5,9	1,6
23,5	6,5	11,7	3,3	5,0	2,5
21,8	8,2	11,7	3,3	4,2	3,3
15,9	14,1	7,5	7,4	3,4	4,1

C II: p-Obs.-Propylester

0,05%		0,025%		0,0125%	
I	II	I	II	I	II
14,4	0,6	6,3	1,2	3,6	0,15
12,6	2,4	6,3	1,2	3,6	0,15
12,6	2,4	5,4	2,1	3,6	0,15
11,7	3,3	5,4	2,1	3,6	0,15
10,8	4,2	5,4	2,1	2,7	1,05
8,1	6,9	5,4	2,1	1,8	1,55
7,2	7,8	2,7	4,8	2,7	1,05

C II: p-Obs.-Isopropylester

0,1%		0,05%		0,025%	
I	II	I	II	I	II
14,0	1,0	6,4	1,1	2,9	0,85
12,8	2,2	6,0	1,5	2,8	0,95
11,9	3,1	5,5	2,0	2,8	0,95
11,4	3,6	5,0	2,5	2,4	1,35
10,1	4,9	3,7	3,8	2,0	1,75
9,2	5,8	2,7	4,8	1,8	1,95
6,4	8,6	0,9	6,6	1,2	2,55

C II: p-Obs.-Benzylester

0,01%		0,005%	
I	II	I	II
—	—	--	--
—	—	1,1	0,4
—	—	1,1	0,4
—	—	0,6	0,9
—	—	0,5	1,0
—	—	—	—
2,3	0,7	0,2	1,3

C III: Benzoesäure

0,2%		0,1%		0,05%	
I	II	I	II	I	II
57,2	2,8	—	—	—	—
54,7	5,3	29,3	0,7	—	—
51,7	8,3	28,1	1,9	14,0	1,0
45,0	15,0	26,2	3,8	13,1	1,9
40,8	19,2	24,4	5,6	10,6	4,4
31,6	28,4	21,9	8,1	9,3	5,7
12,2	47,8	9,8	20,2	6,2	8,8

C III: o-Oxybenzoesäure

0,2%		0,1%		0,05%	
I	II	I	II	I	II
56,0	4,0	27,3	2,7	—	—
53,3	6,7	25,3	4,7	13,7	1,3
45,8	14,2	19,1	10,9	12,9	2,1
40,9	19,1	17,8	12,2	9,6	5,4
31,4	28,6	16,4	13,6	6,8	8,2
21,9	38,1	11,6	18,4	3,4	11,6
10,3	49,7	8,2	21,8	2,7	12,3

C III: p-Oxybenzoesäure

0,5%		0,25%		0,125%	
I	II	I	II	I	II
70,5	4,5	37,0	0,5	17,8	1,0
70,0	5,0	36,8	0,7	17,8	1,0
69,8	5,2	35,8	1,7	16,6	2,2
62,0	13,0	30,6	6,9	15,1	3,4
54,5	15,5	26,3	11,2	14,6	4,2
28,5	46,5	15,6	21,9	11,5	7,3
25,9	49,1	9,7	27,8	8,5	10,3

C. III p-Oxybenzoesäure.

0,65%

I	II
—	—
—	—
—	—
8,8	0,6
6,5	2,9
5,3	4,1
3,5	5,9

C III: p-Obs.-Methylester

0,2%		0,1%		0,05%	
I	II	I	II	I	II
—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	13,8	1,2
56,6	3,4	27,5	2,5	13,0	2,0
52,8	7,2	24,5	5,5	10,7	4,3
51,9	8,1	18,4	11,6	8,4	6,6
35,3	24,7	13,8	16,2	6,1	8,9

C III: p-Obs.-Aethylester

0,1%		0,05%		0,025%	
I	II	I	II	I	II
28,5	1,5	—	—	6,7	0,8
25,1	4,9	14,3	0,7	6,7	0,8
24,3	5,7	13,4	1,6	5,9	1,6
23,5	6,5	12,6	2,4	5,0	2,5
23,5	6,5	10,1	4,9	4,2	3,3
23,5	6,5	9,2	5,8	3,4	4,1
21,7	8,3	6,7	8,3	2,5	5,0

C III: p-Obs.-Propylester

0,05%		0,025%		0,0125%	
I	II	I	II	I	II
—	—	7,2	0,3	—	—
—	—	7,2	0,3	3,6	0,15
13,4	1,6	6,3	1,2	3,6	0,15
13,4	1,6	5,4	2,1	2,7	1,05
14,4	0,6	4,5	3,0	1,8	1,95
—	—	5,4	2,1	0,9	2,85
8,9	6,1	6,3	1,2	3,6	0,15

C III: p-Obs.-Isopropylester

0,1%		0,05%		0,025%	
I	II	I	II	I	II
14,6	0,4	—	—	2,8	0,95
12,8	2,2	7,3	0,2	2,8	0,95
11,9	3,1	6,4	1,1	2,8	0,95
10,6	4,4	6,0	1,5	2,8	0,95
9,2	5,8	5,0	2,5	2,2	1,55
7,3	7,7	3,7	3,8	1,8	1,95
3,2	11,8	2,7	4,8	0,9	2,85

C III: p-Obs.-Benzylester

0,01%		0,005%	
I	II	I	II
—	—	—	—
—	—	—	—
—	—	1,1	0,4
—	—	1,1	0,4
—	—	1,1	0,4
2,3	0,7	1,1	0,4
1,2	1,8	0	1,5

C IV: Benzoesäure

0,2%		0,1%		0,05%	
I	II	I	II	I	II
58,4	1,6	—	—	—	—
55,9	4,1	29,3	0.7	—	—
55,3	4,7	28,2	1,9	13,1	1,9
46,7	13,3	24,4	5,6	11,2	3,8
40,7	19,3	19,5	10,5	8,1	6,9
36,5	23,5	14,6	15,4	6,2	8,8
12,2	47,8	4,9	25,1	3,7	11,3

C IV: o-Oxybenzoesäure

0,2%		0,1%		0,05%	
I	II	I	II	I	II
52,6	7,4	27,3	2,7	—	—
52,6	7,4	27,3	2,7	—	—
47,8	12,2	23,9	6,1	11,6	3,4
35,5	24,5	19,1	10,9	10,2	4,8
28,6	31,4	13,6	16,4	8,2	6,8
21,2	38,8	10,2	19,8	5,5	9,5
10,9	49,1	3,4	26,6	2,8	12,2

C IV: p-Oxybenzoesäure

0,5%		0,25%		0,125%	
I	II	I	II	I	II
73,7	1,3	—	—	16,2	2,6
70,9	4,1	37,2	0,3	15,9	2,9
65,2	9,8	32,9	4,6	15,6	3,2
63,5	11,5	31,6	5,9	14,9	3,9
48,9	26,1	25,7	11,8	12,5	6,3
47,4	27,6	21,8	19,7	9,1	9,7
15,8	49,2	8,5	29,0	4,8	14,0

C. IV p-Oxybenzoesäure

0,065%

I	II
9,3	0,1
9,1	0,3
8,4	1,0
8,0	1,4
6,6	2,8
3,6	5,6
1,6	7,8

C IV: p-Obs.-Methylester

0,2%		0,1%		0,05%	
I	II	I	II	I	II
—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—
59,6	0,4	—	—	—	—
56,5	3,5	—	—	13,8	1,2
47,4	12,6	25,9	4,1	13,5	1,5
38,2	21,8	21,4	8,6	6,1	8,9
22,9	37,1	15,3	14,7	3,8	11,2

C IV: p-Obs.-Aethylester

0,1%		0,05%		0,025%	
I	II	I	II	I	II
25,1	4,9	—	—	—	—
25,1	4,9	—	—	—	—
25,1	4,9	13,4	1,6	—	—
23,4	6,6	12,5	2,5	6,7	0,8
20,1	9,9	10,9	4,1	5,8	1,7
18,4	11,6	10,0	5,0	4,3	3,3
18,4	11,6	7,5	7,5	2,5	5,0

C IV: p-Obs.-Propylester

0,05%		0,025%		0,0125%	
I	II	I	II	I	II
13,4	1,6	5,4	2,1	3,6	0,15
13,4	1,6	5,4	2,1	3,6	0,15
10,7	4,3	4,5	3,0	2,7	1,05
8,9	6,1	3,6	3,9	1,8	1,95
—	—	3,6	3,9	1,8	1,95
—	—	3,6	3,9	0,9	2,85
—	—	1,8	5,7	0,9	2,85

C IV: p-Obs.-Isopropylester

0,1%		0,05%		0,025%	
I	II	I	II	I	II
—	—	—	—	3,3	0,45
—	—	7,3	0,2	3,0	0,75
14,6	0,4	5,5	2,0	2,9	0,85
10,9	4,1	3,6	3,9	2,7	1,05
9,2	5,8	2,7	4,8	2,5	1,25
5,5	9,5	1,8	5,7	1,8	1,95
2,7	12,3	0,9	6,6	0,9	2,85

C IV: p-Obs.-Benzylester

0,01%		0,005%	
I	II	—	—
—	—	—	—
—	—	—	—
—	—	—	—
—	—	—	—
2,3	0,7	—	—
2,3	0,7	—	—
1,1	1,9	—	—

LITERATUR:

1. J. Traube: Biochem. Ztschr. 153 — 1924 — 3/6.
   ebenda: 198 — 1928 — 1/3.
2. Schumacher: Zentralbl. f. Bakteriol. I./98 — 1926 — 104.
3. derselbe: ebenda I./98 — 1926 — 67.
4. Friedr. Boas: Ber. der dtsch. bot. Ges. 1922 — XL — 33.
5. Collander: Jahrbuch f. wissenschaftl. Botanik 60— 1921 — 350.
6. Schumacher: Zentralbl. f. Bakteriologie I./108 — 1928 — 193.
7. J. Traube & F. Dannenberg: Biochem. Ztschr. 198 — 1928 — 1/3.
8. J. Traube: siehe Nr. 1.
9. J. Traube & Yumikura: Biochem. Ztschr. 157 — 1925 — 5/6.
10. J. Traube: siehe Nr. 1.
11. Wo. Ostwald: Praktikum der Kolloidchemie 6. Aufl. 1926.
12. Wo. Ostwald & P. Kestenbaum: Kolloid. Beihefte 29/1 — 1929.
13. A. Küntzel: Biochem. Ztschr. 209 — 1929 — 4/6.
14. F. Hofmeister: siehe Nr. 11.
15. R. Boldt: Dissertation Berlin 31. 7. 1928.
16. Kolthoff: Maßanalyse 5. Aufl. 1926.
17. Th. Sabalitschka: Schweizer Apoth. Ztg. 15 — 1927 — 1.
18. Ders.: Archiv der Pharmazie 1924 — 4 — 1.
19. J. Traube: siehe Nr. 9.
20. Tomita: Biochem. Ztschr. 153 — 1924 — 3/6.
21. Yumikura: ebenda 157 — 1925 — 371.
22. Yumikura: ebenda 157 — 1925 — 377.
23. Th. Sabalitschka & Böhm: Chem. Ztg. 51 — 1927 — 32.
24. Th. Sabalitschka: Apotheker Ztg. 1928 — 45 — 1.
25. Th. Sabalitschka: ebenda.
26. Th. Sabalitschka: Separatdruck aus der Acta Pharmaceutica Helvet.
27. Th. Sabalitschka: siehe Nr. 23.
28. Th. Sabalitschka: siehe Nr. 17.

Mit dem Abschluß dieser Arbeit ist es mir ein Herzensbedürfnis meinem Lehrer und Förderer, Herrn Prof. Dr. Dr. Th. Sabalitschka meinen ergebensten Dank für seine stetige und unermüdliche Hilfsbereitschaft und Unterstützung auszusprechen.

Weiterhin gedenke ich in stiller Dankbarkeit des Herrn Geheimrat Prof. Dr. Dr. med. h. c. Thoms †, dessen letzte Arbeit das Referat über diese Arbeit war.